Série A N° 4494
N° d'Ordre 5341

THÈSES

PRESENTEES A LA

FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR ES SCIENCES

par

Henri PINHAS

1re THESE - "DERIVES DE L'ACIDE PHENYL-5 NICOTINIQUE SYNTHESE ET ETUDE PHARMACOLOGIQUE"

2e THESE - PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE

"SYNTHESES DE L'ACIDE LYSERGIQUE ET DES ANALOGUES".

Soutenues le 30 avril 1965 devant la Commission d'examen.

MM. H. GAULT — Président
M. JULIA, G. WALLON — Examinateurs

Série A N° 4494
N° d'Ordre 5341

THÈSES

PRESENTEES A LA

FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR ES SCIENCES

par

Henri PINHAS

1re THESE - "DERIVES DE L'ACIDE PHENYL-5 NICOTINIQUE SYNTHESE ET ETUDE PHARMACOLOGIQUE"

2e THESE - PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE

"SYNTHESES DE L'ACIDE LYSERGIQUE ET DES ANALOGUES".

Soutenues le 30 avril 1965 devant la Commission d'examen.

MM. H. GAULT — Président
M. JULIA, G. WALLON — Examinateurs

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE PARIS

Doyen... M. ZAMANSKY

PROFESSEURS

BRELOT.....	T	Analyse supérieure
PRENANT.....	T	Anatomie et histologie comparée
GRASSE.....	T	Evolution des êtres organisés
PREVOST.....	T	Chimie organique
WYART.....	T	Minéralographie
TEISSIER.....	T	Zoologie
MANGENOT.....	T	Biologie végé (Orsay)
AUGER.....	T	Physique quantique et relativité
MONNIER.....	T	Physiologie générale
PIVETEAU.....	T	Paléontologie
ROCARD.....	T	Physique ENS
CARTAN.....	T	Mathématiques ENS
LAFITTE.....	T	Chimie générale
N.....	T	Géométrie supérieure
COULOMB.....	T	Physique du globe
Mle COUSIN.....	T	Biologie animale SPCN
CHRETIEN.....	T	Chimie minérale
BOCQUET.....	T	Zoologie
KASTLER.....	T	Physique ENS
EPHRUSSI.....	T	Génétique
RIVIERE.....	T	Géologie SPCN & sédiment (Orsay)
GAUTHERET....	T	Biologie végétale PCB
LUCAS R.....	T	Recherches physiques
THOMAS A.....	T	Biologie cellulaire
ARNULF.....	T	Optique appliquée
MORAND.....	T	Physique enseignement
SOLEILLET.....	T	Physique PCB
FORTIER.....	T	Mécanique exp. des fluides
DRACH.....	T	Zoologie
QUENEY.....	T	Météo & dynamique atmos
GALLIEN.....	T	Embryologie
EICHORN.....	T	Botanique
DE CUGNAC	T	Biologie végétale SPCN
Mle CAUCHOIS..	T	Chimie physique
THELLIER.....	T	Physique du globe
L'HERITIER	T	Biologie générale Orsay
GRIVET.....	T	Radioélectricité Orsay
PONCIN.....	T	Mécanique générale
DU BREUIL.....	T	Arith & Théorie des nombres
QUELET.....	T	Chimie organique
CAGNIARD.....	T	Géophysique appliquée
CHAMPETIER..	T	Chimie macromoléculaire
CUVILLIER....	T	Micropaléontologie
JUNG.....	T	Géologie
TRILLAT.....	T	Microscopie et diffrac-élec
WIEMANN.....	T	Chimie organ. & structurale
JACQUINOT....	T	Spectrocospie et physique céleste (Orsay)
VASSY.....	T	Physique de l'atmosphère
DESTOUCHES..	T	Théorie physique
AMIEL.....	T	Chimie générale
HOCART.....	T	Minérall & cristal
J. P. MATHIEU.	T	Physique optique
COUTEAUX....	T	Cytologie
MAY.....	T	Zoologie
CHOQUET.....	T	Théorie des fonctions et topologie
FELDMANN....	T	Biologie végétale marine
GUINIER.....	T	Physique des solides (Orsay)
JOST.....	T	Physiologie comparée
FORTET.....	T	Calcul des probabilité et physique mathématiques
SCHWARTZ....	T	Calcul dif & Intégral
CHOUARD.....	T	Physiologie végétale
MALAVARD....	T	Aviation (technique aéron.)
NORMANT.....	T	Synthèse organique
BENARD.....	T	Chimie minérale
BUVAT.....	T	Botanique ENS
DUGUE.....	T	Statistique mathématiques
SOULAIRAC....	T	Psychophysiologie
ULRICH.....	T	Physiologie végé. Appli.
MARECHAL....	T	Optique théo. & appliquée
KIRRMANN....	T	Théories chimiques
CHADEFAUD...	T	Botanique
Mle LE BRETON	T	Physio de la nutrition
LELONG.....	T	Appli de l'ana. à la géométrie
DEVILLERS....	T	Anatomie & histo comparées
EHRESMANN...	T	Topologie algébrique
FRANCON.....	T	Physique SPCN
GLANGEAUD...	T	Géogra. phys. & géol.
DODEMENT....	T	Mathématiques MGP
PISOT.....	T	Technique math de la physique
ROCH.....	T	Géologie
SCHATZMANN.	T	Astrophysique
TERMIER.....	T	Géologie générale
ZAMANSKY....	T	Mathématiques générale
LENNUIER.....	T	Physique MGP
RIZET.....	T	Génétique Orsay
ROUTHIER.....	T	Géologie appliquée
Mme TONNELAT	T	Physique théorique
DIXMIER.....	T	Mathématiques MPC
SOUCHAY.....	T	Chimie générale
AIGRAIN.....	T	Electro,techn.géné.
BRUSSET.....	T	Chimie systématique
M. LEVY.....	T	Physique théorique des hautes énergies (Orsay)
Mme CHAIX....	T	Chimie biologique
Mme HUREL PY	T	Biologie végétale PCB
PANNETIER....	T	Chimie générale
BRUN.....	T	Mécanique des fluides I
LEDERER.....	T	Chimie biologique (Orsay)
Mme DUBREIL.	T	Mathématiques (agréga)
Mme LELONG..	T	Math II ENS
BELLAIR.....	T	Géologie SPCN
COTTE.....	T	Physique électricité
DUBOIS J. E....	T	Chimie organique
LAMOTTE.....	T	Zoologie ENS
MICHEL A.	T	Chimie minérale Orsay
OLMER.....	T	Energétique générale
ROUAULT.....	T	Electricité (Orsay)
GAUTHIER.....	T	Mecanique appliquée
BARCHEWITZ..	T	Chimie physique
BROSSEL.....	T	Physique atomique
BUSER.....	T	Physiologie comparée
CAMUS.....	T	Physio. végé.
CASTAING.....	T	Physique II thermo (Orsay)
CURIEN.....	T	Minéralo & cristal
MOYSE.....	T	Physio. végé. (Orsay).
Mme CHARNIAUX-COTTON.....	T	Evolution des êtres organisés
POSSOMPES...	T	Zoologie
PULLMANN....	T	Chimie quantique
TEILLAC.....	T	Physique nuc. et radioactiv. (Orsay)
TONNELAT....	T	Bio physico chim (Orsay)
VILLE.....	T	Econométrie
WILLEMART...	T	Chimie PCB
DODE.....	T	Chimie (Orsay)
FREYMANN....	T	Recherches physiques
GUINOCHET....	T	Biolo végé SPCN (Orsay)
ROLLET.....	T	Chimie minérale
Mle JOSIEN....	T	Chimie SPCN
CHEVALLEY...	T	Géométrie algébrique et théorie des groupe
ARNOULT.....	T	Electronique Orsay
CHAPELLE....	T	Physique I (Orsay)
DELANGE.....	T	Mathématiques I (Orsay)
DENY.....	T	Mathé. géné. (Orsay)
GERMAIN.....	T	Mécanique théorique des fluides
LUCAS.....	T	Géologie
ALLARD.....	T	Chimie physique
BERTHELOT...	T	Physique des particules fondamentales (Orsay)
BRICARD.....	T	Météor et physique de l'atmosphère
Mme ALBE FESSARD	T	Psycho physio
FRIEDEL.....	T	Physique des solides (Orsay)
M. JULIA.....	T	Etudes des moléculaires complexes
LENDER.....	T	Biologie animal SPCN Orsay
MAGAT.....	T	Physico chimie des radio éléments
Melle QUINTIN..	T	Electrochimie
MONOD.....	T	Chimie du métabolisme
BENOIT.....	T	Physio animale Orsay
DE POSEEL....	T	Analyse numérique
CHARLOT.....	T	Chimie analytique
LEMEE.....	T	Ecologie végétale Orsay
GUERIN.....	T	Chimie MPC Orsay
CHATELET.....	T	Chimie PCB
JEAN.....	T	Physio nucléaire Orsay
MATTLER.....	T	Physique SPCN
BERGERARD....	T	Zoologie Orsay
BERTEIN.....	T	Electronique Orsay
BOUISSIERES...	T	Radiochimie
Mme COUTURE	T	Thermo et méca physique
ELLEMBERGER	T	Géologie des grandes régions du globe (Orsay)
FRANC.....	T	Biologie animale PCB
SCHNELL.....		Botanique tropicale
STLKOWSKI....	T	Physiologie végétale
ACHER.....	T	Chimie biologiques
BAUDOIN.....	T	Biologie animale PCB
BEAUMONT.....		Biologie animale SPCN
BLAMONT.....		Géophysique ionosphère
BOUREAU.....	T	Botanique
CURIE D.....		Physique MGP
DURAND DELGA	T	Géologie
FREON.....	T	Chimie organique Orsay
HELLER.....	T	Physiologie végétale
TORTRAT.....	T	Calcul des probabilités
CAILLEUX.....	T	Géologie SPCN
MAGNAN.....		Physique électricité
DAUDEL.....	T	Mécanique ondulatoire appli à la chimie théo & à la phy nucléaire.
Mle FOURCROY.		Biologie végétale SPCN

Mme CHOQUET BRUHAT		Mécanique analytique et méca céleste
Mle VEIL	T	Physiologie générale
LWOFF	T	Microbiologie
SESTRUNCK	T	Méca phys & experimentale
LACOMBE	T	Métallurgie des métaux nucléaires (Orsay)
BROCHARD	T	Physique PCB (Orsay)
CABANNES	T	Mécanique générale
LESIEUR	T	Math I (Orsay)
MAZET	T	Méca géné (Orsay)
CAIRE		Géogra physique et géo dynamique
COMOLET	T	Méca des fluides
CORABOEUF	T	Physio animale (Orsay)
DELLOUE	T	Physique de l'exosphère
GORENFLOT		Botanique II (Orsay)
HOUILLON		Biologie animale PCB
JULLIEN J.		CHIMIE SPCN (Orsay)
MALGRANGE	T	Technique mathé de la phys. (Orsay)
OLIVIER		Antrophologie
NOZERAN	T	Botanique II (Orsay)
BLANC-LAPIERRE	T	Physique ENS (Orsay)
CHEVAUGEON	T	Botanique (Orsay)
KAHANE	T	Mathématiques (Orsay)
SAMUEL	T	Math ENS féminines
KOURGANOFF	T	Astronomie (Orsay)
THIRY	T	Méca céleste
ABELES		Physique SPCN
AMAT	T	Physique PCB
AUBOIN	T	Géologie
Mme BENOIT-GUEUTAL	T	Physique nucléaire et radioactivité (Orsay)
BOUGIS		Biologie marine Villefranche/mer
BRUHAT	T	Math MPC
BRUNN	T	Géologie historique Orsay
CHABRAL	T	Physique MGP (Orsay)
DEHEUVELS	T	Math propé
D'ESPAGNAT	T	Physique théorique (Orsay)
FURON	T	Géologie SPCN
Mme GANS	T	Génétique
GENEVES		Biologie végétale PCB
GUILBERT		Physique CUS Orléans
HUPE	T	Pétrographie
HOLLANDE	T	Bio. géné.
LIONS	T	Analyse numérique
HAITTE	T	Chimie PCB
MEYER		Physique propé
NICOLAS		Géologie appliquée
PANIGEL		Biologie générale
RAVIER		Pétrographie
ROSEAU	T	Méca théorique des fluides
ROUBINE		Electronique
SILBER	T	Chimie PCB
UEBERSFELD	T	Electronique
YVON	T	Théories physiques
HERVE	T	Mathématiques
NERON	T	Math MPC (Orsay)
Mme PECKER WIMEL	T	Astrophysique
BALKANSKY		Physique MPC
LE CORRE	T	Electricité
DELCROIX	T	Physique théorique (Orsay)
GOURDIN	T	Physique théorique (Orsay) des hautes énergie
LEHMANN	T	Phys exp des hautes énergies
NATAF	T	Physique nucléaire et radioactivité (Orsay).
ECHALIER		Biologie animale PCB
BARRAUD		Physiol. cellulaire
LIORET		Physiologie végé Orsay
DARS		Géologie structurale & géol. appli.
CAMEFORT	T	Botanique (agrégation)
VICHNIEWSKY	T	Mécanique industrielle
BLAQUIERE		Electronique (Orsay)
ARNOUS	T	Physique théorique
TATIBOUET		Chimie (CSU Orléans)
MALL	T	Math propé (Orsay)
GAUDEMAR		Chimie propé
PEREZ Y JORBA		Physique Exp des Hautes énergies (Orsay)
DAVID	T	Chimie (agrégation Orsay)
BROUSSE	T	Mécanique théorique
ROSCH	T	Astronomie
GUY	T	Physique expérimentale
LAZARD		Math MPC
MOREL Pierre		Physique MPC
ARSAC		Programmation
LEFEBVRE		Chimie MPC
CHAPEVILLE		Biochimie
BENOIT		Physique CPEM
RIO		Chimie CPEM
JAUZEIN		Géologie ENS
PREVOST Geor		BV CPEM
FAVARD P.		BA CPEM
VILKAS		Chimie CPEM
Mle PICINI		Chimie CPEM
LEQUEUX		Astronomie
COHEN TANNOUDJI		Physique MPC
TAVERNIER		Physique CPEM
Mme ROIZEN		" "
DURAND M.		BA SPCN
PASCAUD		Physiologie
Mme PETIT		BA CPEM
BROUSSE		Géologie Orsay
CAGNIAC		Physique agrégation Orsay
LEBERRE		Zoologie (Orsay)
SCHEFFER		Microbiologie (Orsay)
de GENNES		Physique des solides (Orsay)
RIOU		Physique nuclé exp Orsay
CLAUSER		Chimie biol. Orsay
CHEVALIER		Physio animale Orsay
JANCOVICI		Physique atomique Orsay
FALK-VAIRANT		Physique nucléaire Orsay
FETIZON		Chimie propé Orsay
CERF		Mathématiques Orsay

Secrétaire général..... R. POULAIN

A Monsieur J. TREFOUEL

Président de l'Académie des Sciences

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Directeur Honoraire de l'Institut Pasteur.

A Madame Th. J. TREFOUEL

Chef de Service Honoraire

du Laboratoire de Chimie Thérapeutique.

A Monsieur le Professeur Ch. GERNEZ-RIEUX

Membre de l'Académie Nationale de Médecine.

Directeur de l'Institut Pasteur.

A Monsieur H. GAULT

Professeur Honoraire à la Faculté des Sciences

A Monsieur M. JULIA

Professeur à la Faculté des Sciences

Chef de Service du Laboratoire de Chimie Thérapeutique

A Monsieur G. WALLON

Maître Assistant à la Faculté des Sciences.

Le travail exposé dans cette thèse a été effectué dans le service de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur de Paris.

C'est avec un sentiment de profonde reconnaissance que je remercie Monsieur le Professeur et Madame TREFOUËL pour l'accueil bienveillant qu'ils m'ont réservé dans leur laboratoire.

Je tiens à exprimer ma vive gratitude à Monsieur le Professeur Marc JULIA, inspirateur de cette thèse, qui a bien voulu diriger mes recherches. C'est grâce aux conseils judicieux par lesquels il n'a cessé de me guider dans mon travail que j'ai pu le mener à bonne fin.

Je remercie Monsieur le Docteur JACOB et ses Collaborateurs qui ont conduit les recherches pharmacologiques ainsi que Monsieur BAGILET et Madame PASQUET qui ont effectué les microanalyses.

Je remercie la Direction des Recherches et Moyens d'essais du Ministère des Armées dont l'aide matérielle m'a permis de réaliser ce travail.

Je suis également très reconnaissant à Monsieur J. IGOLEN de m'avoir amicalement fait profiter de son expérience.

Je remercie Madame BEYNEL et Mademoiselle MAZER qui ont enregistré les spectres I.R. dans le service de Spectrographie de l'E.N.S.C.P. (Professeur QUINTIN).

Enfin, je ne saurais oublier tous les collègues du laboratoire dont l'accueil amical et la cordiale sympathie ont contribué à faciliter mes travaux.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534905_0036

A ma femme

en témoignage de ma
profonde affection.

S O M M A I R E

INTRODUCTION
Bibliographie..... 4

CHAPITRE I - Dérivés de l'acide diméthyl-2,6 phényl-5 nicotinique et de l'acide méthyl-2 benzyl-6 nicotinique.
- Partie théorique..... 5
- Partie expérimentale..... 15
tableau I..... 29
" II..... 30
" III..... 31
- Bibliographie..... 33

CHAPITRE II - Dérivés de l'acide phényl-5 méthyl-6 nicotinique.
- Partie théorique..... 35
- Partie expérimentale..... 39
tableau I..... 49
" II..... 50
- Bibliographie..... 51

CHAPITRE III - Dérivés de l'acide phényl-5 nicotinique.
- Partie théorique..... 53
- Partie expérimentale..... 55
tableau I..... 63
- Bibliographie..... 64

CHAPITRE IV - Essais d'obtention de dérivés tétrahydro nicotiniques.
- Partie théorique..... 65
- Partie expérimentale..... 69
tableau I..... 75
- Bibliographie..... 76

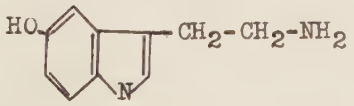
PARTIE PHARMACOLOGIQUE..... 77
- Tableau I..... 81
- Tableaux pharmacologiques..... 84 à 86
- Bibliographie..... 87

CONCLUSION..... 89

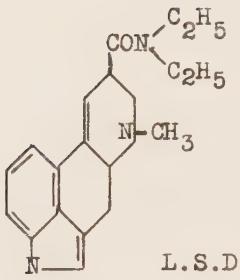
I N T R O D U C T I O N

Depuis la plus haute antiquité, certaines intoxications massives, dénommées "mal des ardents", ont été observées après absorption de farine de céréales "ergotées". Cette souillure est provoquée par le mélange a la farine, surtout de seigle, des débris du sclérote d'un champignon ascomycète (claviceps purpurea) dont la forme évoque celle d'un ergot. L'étude chimique a permis de déceler une quantité et une variété étonnantes de substances biologiquement très actives. Tous les alcaloides de l'ergot possèdent comme noyau central l'acide lysergique. STOLL et ses collaborateurs (1), se distinguèrent dans la détermination de l'étude structurale de ces composes. Des dérivés synthétiques connus, le diéthylamide de l'acide lysergique (L.S.D. 25) ou lysergamide apparait comme etant de loin la substance la plus étonnante. Une dose de 25 à 50 ug (1 ug par kg) provoque chez l'homme, pendant plusieurs heures, une serie de phénomenes centraux et de troubles psychiques, notamment : hallucinations surtout visuelles, perte du contrôle de l'expression des émotions (crises d'hilarité sans cause). Ces observations révèlent la puissance des actions centrales du L.S.D. 25.

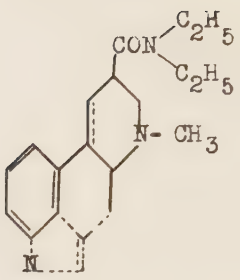
Un grand intérêt s'attache au fait que le diéthylamide de l'acide lysergique est un des meilleurs antagonistes de l'hydroxy-5 tryptamine (5 HT).



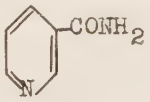
Cette amine se trouve dans les noyaux de la base du cerveau, là où se trouvent notamment les centres qui contrôlent les réactions émotionnelles. ERSPAMER et ses collaborateurs (2,3,4,13) montrèrent que l'hydroxy-5 tryptamine, substance élaborée au niveau de l'intestin et possèdant une action hypertensive, n'était autre que le principe actif de la sérotonine, qui en est le forme circulante. Tenant compte de ces activités et de la structure du L.S.D. 25, nous avons voulu synthétiser des phényl-5 nicotinamides et phényl-5 nipécotinamides qui figurent dans le noyau lysergique.



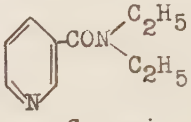
L.S.D. 25



D'autres composés pyridiniques de structure voisine et plus simple, tels que la coramine et la vitamine PP, ont des propriétés intéressantes.



Vitamine PP

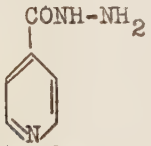


Coramine.

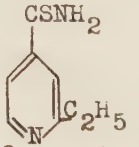
- Le diéthylamide de l'acide nicotinique ou coramine est un médicament important. Son action sur le coeur et sur les mouvements respiratoires est remarquable.
- La vitamine PP a été identifiée à l'amide nicotinique. Sa carence entraîne la pellagre touchant la peau, le tube digestif.....

Des enzymes pyridiniques ont été trouvés dans tous les tissus animaux et végétaux. Ils dérivent de l'acide nicotinique ou de la vitamine B6. L'acide nicotinique et son amide sont transformés presque entièrement en coenzyme I (cozymase, diphosphopyridine nucléotide, D.P.N.) et en coenzyme II (triphosphopyridine nucléotide T.P.N.) dans les tissus animaux.

D'autre part, nous avons été encouragés a préparer l'hydrazide et le thioamide de nos acides nicotiniques par l'existence d'une activité tuberculostatique très elevée manifestée in vitro et in vivo, par l'hydrazide de l'acide isonicotinique ou rimifon (5,6) ainsi que par l'éthyl-2 isonicothioamide (7,8).



rimifon



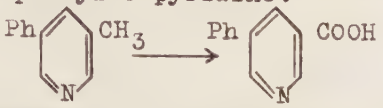
éthyl-2 isonicothioamide

Ces substances inhibent le developpement du bacille de KOCH, a des concentrations très faibles.

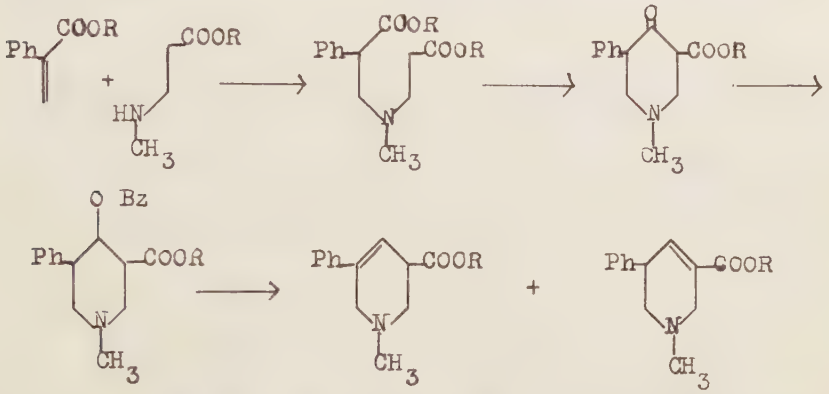
La synthèse des composés nicotiniques ou nipécotiniques ayant un groupement phényle en position 5 a été peu étudiée dans la littérature.

Nous rappellerons brièvement les principales méthodes d'accès à ces composés.

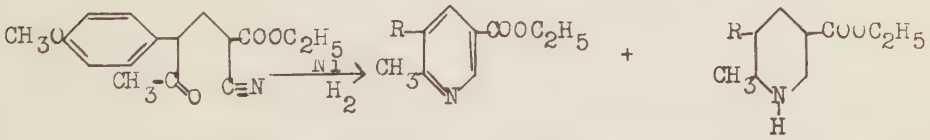
- a) C. FARLEY et E. ELIEL (9) préparent l'acide phényl-5 nicotinique par oxydation au permanganate de potassium, du méthyl-3 phényl-5 pyridine.



- b) K. HOHENLOHE et ses collaborateurs obtiennent (IO) un mélange de deux composés nicotiniques partiellement hydrogénés.



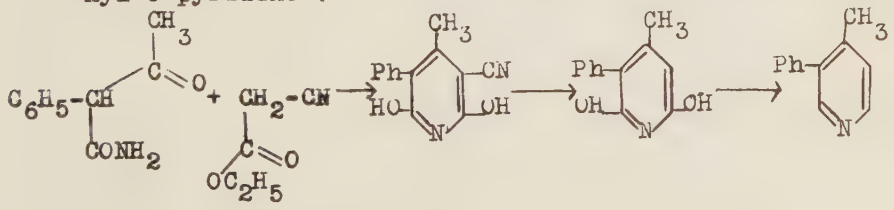
- c) Par cyclisation d'un nitrile-cétone I-5, H.PLIENINGER (II) obtient un mélange d'ester nicotinique et nipécotinique.



- d) G. WALKER et B. WEAVER (I2), par condensation de la méthyl-benzylcétone formylée avec le cyanoacétamide, synthètisent, avec un très mauvais rendement (9%), la cyano-3 phényl-5 méthyl-6 pyridone-2 qui est transformée en phényl-5 méthyl-6 nicotinate d'éthyle.

L'étude de cette préparation sera commentée plus longuement au chapitre II.

- e) CHATTERJEA et PRASAD (I4) préparent une méthyle-4 phenyl-5 pyridine :



B I B L I O G R A P H I E

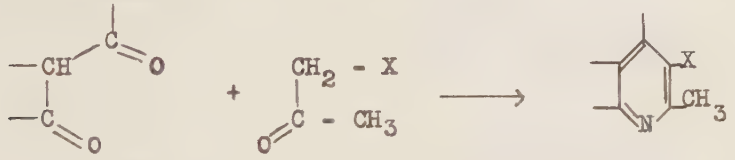
1 - A. STOLL, Helv. chim. Acta, 1954, 37, 2039.
2 - M. VIALLI et V. ERSPAMER, Arch. Sc. Biol., 1942, 28, 1922.
3 - V. ERSPAMER et G. BORETTI, Arch. inter. Pharmac. et Ther., 1951, 88, 296.
4 - V. ERSPAMER et B. ASERO, Nature, London, 1952, 169, 800.
5 - R. CHORINE, C.R. Acad. Sci., 1945, 220, 150.
6 - H. FOX, J. org. Chem., 1952, 17, 543 et 1653.
7 - D. LIBERMANN, M. MOYEUX, N. RIST et F. GRUMBACH, C.R. Acad. Sci., 1956, 242, 2409.
8 - F. GRUMBACH, N. RIST, D. LIBERMANN, M. MOYEUX, S. CALS et S. CLAVEL, C.R. Acad. Sci., 1956, 242, 2187.
9 - G. FARLEY et E. ELIEL, J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 3477.
10 - K. HOHENLOHE, D. SAFFER, G. SPORIDI et H.BRETSCHNEIDER, Monatsh. Chem., 1961, 92, 313.
11 - H. PLIENINGER, Chem. Ber., 1953, 86, 26.
12 - G. WALKER et B. WEAVER, J. org. Chem., 1961, 26, 4441.
13 - V. ERSPAMER, Progrès des recherches pharmacologiques, edité par Jucher et Birkhauser, Bâle 1961, p. 151.
14 - J.N. CHATTERJEA et K. PRASAD, Chem. Ber., 1960, 93, 1742.

C H A P I T R E I

PARTIE THEORIQUE

DERIVES DE L'ACIDE DIMETHYL-2,6 PHENYL-5 NICOTINIQUE ET DE L'ACIDE METHYL-2 BENZYL-6 NICOTINIQUE.-

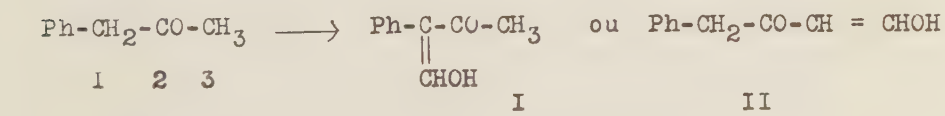
Un grand nombre de synthèses de composés nicotiniques a été effectué dès le début du siècle à partir des dérivés β-dicétones (KNOEVENAGEL (1), MUMM (2), β-cétoaldéhydes (BASU (3), SPATH (4), RABE (5) et des composés à méthylène actif.
Ces réactions peuvent être représentées par l'équation générale suivante :



On emploie souvent comme point de départ le produit de reaction de la deuxième molécule, généralement l'acétylacétate d'éthyle sur l'ammoniac. Nous décrirons d'abord rapidement les préparations des matières premières utilisées pour la réalisation du cycle pyridinique. Pour la formation de nos composés nicotiniques, nous avons condensé le β-aminocrotonate d'éthyle avec des β-cétoaldéhydes ou, plus précisément, les produits obtenus par formylation de la phényl-1 propanone-2 appelée aussi méthylbenzylcétone et phénylacétone.

Dérivés formylés de la phényl-1 propanone-2.-

Le formiate d'éthyle peut se condenser avec la méthylbenzylcétone sur un des carbones en α du carbonyle (groupement $-CH_2$ ou $-CH_3$). On peut s'attendre à 2 isomères de position :



- le dérivé hydroxyméthylène-1 (I), si la condensation se fait sur le méthylène, c'est-à-dire sur le carbone 1.
- le dérivé hydroxyméthylène-3 (II), si la condensation se fait sur le méthyle, c'est-à-dire sur le carbone 3.

Il est connu depuis longtemps que les esters formiques se condensent sur une cetone, en présence d'agents alcalins, pour donner des dérivés sodes des β-cetoaldéhydes. Les acides dilues conduisent aux formes enoliques appelees hydroxyméthylène-cétones :

$$R\text{-}CO\text{-}CH_3 + H\text{-}COOC_2H_5 \xrightarrow{C_2H_5ONa} R\text{-}CO\text{-}CH = CHONa$$

$$R\text{-}CO\text{-}CH = CHOH \rightleftharpoons R\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}CHO$$

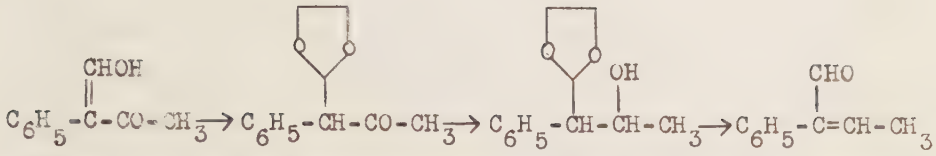
Ces condensations ne sont qu'un cas particulier de la réaction de CLAISEN, qui a permis la synthèse de nombreux composés β -dicarbonylés.

ROCH (6,7) a remarqué que la condensation de la méthyl-benzylcetone avec le formiate d'éthyle au moyen d'une solution d'éthylate ou de méthylate de sodium dans l'alcool éthylique absolu, ne se faisait que sur le carbone I. Il prépare de cette manière le composé hydroxyméthylènique ramifié (I) qui est d'emblée très pur et qui cristallise (F = 76°) dès qu'on cherche à l'isoler par acidification des solutions de son sel de sodium. La phényl-I hydroxyméthylène-I propane-2 (I) distille sans se décomposer. Par ailleurs, le même auteur a montré que la formylation de la même méthylbenzylcétone par le formiate d'éthyle en présence d'éthylate de sodium sec dans l'éther anhydre, donnait uniquement le dérivé formylé linéaire (II). Il constate que l'emploi de sodium pulvérisé, de méthylate de sodium sec et d'amidure de sodium comme agent de condensation dans l'éther, permettait d'obtenir le même dérivé (II). La phényl-1 hydroxyméthylène-3 propanone-2 ainsi formée est, contrairement a son isomère, une huile rouge indistillable. Pour vérifier la structure des composés formés, ROCH obtient par réduction catalytique des dérivés acétylés, deux cétones isomères qu'il compare avec les mêmes composés authentiques:

$$\begin{matrix} Ph\text{-}C\text{-}CO\text{-}CH_3 \\ \| \\ CHO\text{-}CO\text{-}CH_3 \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} Ph\text{-}CH\text{-}CO\text{-}CH_3 \\ | \\ CH_3 \end{matrix} \qquad (I)$$

$$Ph\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}CH = CHO\text{-}CO\text{-}CH_3 \longrightarrow Ph\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}CH_3 \quad (II)$$

Contrairement aux conclusions de ROCH, dont il fait d'ailleurs état, WALKER (8,9) attribue la structure du composé ramifié (I) au dérivé hydroxyméthylène obtenu en solution éthérée en presence de methylate de sodium. Il decrit ce composé formylé comme une huile rouge, qui cristallise apres plusieurs semaines pendant lesquelles la température est maintenue à 0°. Nous avons fait la réaction dans les conditions décrites par WALKER, en prenant du methylate de sodium fraîchement préparé exempt d'alcool, du formiate d'éthyle et de la méthylbenzylcétone redistillée. Nous avons obtenu une huile rouge indistillable qui n'a jamais cristallisé. Pour vérifier la structure de son composé formylé, WALKER (8) le transforme en α-phényl crotonaldéhyde qu'il caractérise par une 2-4 dinitrophénylhydrazone (F = 179-181°).



Le même sel de cet aldéhyde éthylénique préparé (43) sans ambiguité de structure, par condensation de l'aldéhyde phényl-éthylique et de l'acétaldéhyde, fond beaucoup plus haut: 206-210°.

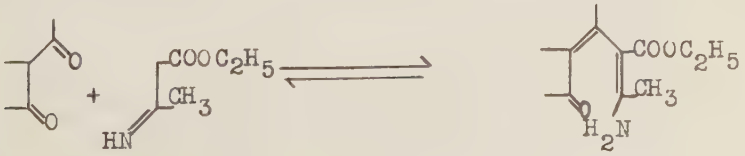
Au dérivé hydroxyméthylène préparé selonWALKER, nous avons attribué la structure linéaire (II). Cette structure conduit normalement aux produits pyridiniques obtenus a partir du composé en question dont les structures vont être vérifiées (cf plus loin).

AUWERS et LUDWIG (10) avaient isolé le dérivé ramifié par formylation dans l'éther, avec un très faible rendement. Il est très propable que la présence de petites quantités d'alcool dans le formiate d'éthyle ou dans l'éthylate de sodium a permis à ces auteurs d'isoler fortuitement le composé hydroxyméthylène ramifié. Pour éviter de tels inconvénients nous avons veillé à la pureté des matières premières et particulièrement à l'absence d'humidité et de traces d'alcool (en milieu éthéré). Ces facteurs sont certainement d'une grande importance sur la structure du produit formé et le rendement.

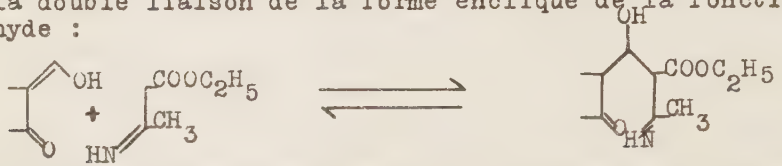
En accord avec ROCH et comme le confirmera la structure de nos produits de cyclisation, nous avons pu préparer avec de bons rendements la phényl-1 hydroxyméthylène-1 propanone-2 (I) dans l'alcool, et la phényl-1 hydroxyméthylène-3 propanone-2 (II) dans l'éther, en faisant varier simplement le solvant au sein duquel s'effectue la réaction.

<u>β-aminocrotonate d'éthyle (III)</u>. Il est commun, dans la littérature, de faire réagir un dérivé β-dicarbonylé avec une cétimine à méthylène actif qui est un"composé énamine", tel que le β-aminocrotonate d'éthyle (II). La fixation d'une molécule d'ammoniac permet d'éviter la formation d'imine sur la cétoaldéhyde (12) et améliore très sensiblement le rendement.
Ces réactions de cyclisation sont exothermiques et se font généralement sans catalyseur, quelquefois même sans solvant. Le composé "énamine" doit être ajouté directement au dérivé di-carbonylé.

<u>Mécanisme</u> : Le mécanisme commun à ces condensations, résulte d'abord d'une réaction de KNOEVENAGEL entre le méthylène actif et le carbonyle le plus réactif.



Par conséquent, le groupement carbonylé le plus actif occupera la position 4 dans le cycle pyridine ainsi élaboré. Il est aussi possible de considérer la Ière étape comme une addition du "type Michael" du groupement méthylène actif sur la double liaison de la forme énclique de la fonction aldéhyde :



Quel que soit le mécanisme admis, le résultat est le même. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature des exemples de β-cétoaldéhydes faisant exception à la règle développée ci-dessus. Les rendements en produit cyclisé varient de 30 à 50 % selon la nature de ces composés β -dicarbonylés.

Cyclisation : Avec les dérivés formylés de la méthylbenzylcétone et en accord avec la théorie développée ci-dessus, nous devons obtenir le diméthyl-2,6 phényl-5 nicotinate d'éthyle ($R_1 = C_6H_5$ et $R_2 = CH_3$), avec la phényl-1 hydroxyméthylène-1 propanone$_2$ et le méthyl-2 benzyl-6 nicotinate d'éthyle ($R_1 = H$, $R_2 = C_6H_5\text{-}CH_2$), avec la phényl-1 hydroxyméthylène-^{1}3 propanone-2. Nous vérifierons toutefois la structure de ces deux composés.

Série méthyl-2 benzyl-6 nicotinique : Tableau II)

De nombreux essais de cyclisation ont été effectués dans le but de réaliser, avec un bon rendement, la synthèse du méthyl-2 benzyl-6 nicotinate d'éthyle (VII). Par simple mélange à froid d'une quantité équimoléculaire de phényl-1 hydroxyméthylène-3 propanone-2 et d'aminocrotonate d'éthyle, nous avons un rendement en ester nicotinique distillé de 21%. Nous avons constaté que ce résultat pouvait être bien meilleur (45%) :

- en chauffant le mélange réactionnel au bain-marie.
- puis en ajoutant du benzène, on laisse refluer avec un séparateur à eau.

On isole d'abord les produits aminés du milieu réactionnel, c'est-à-dire l'aminocrotonate qui n'a pas réagi et le composé de cyclisation. Nous sommes obligés de procèder de cette façon parce que le dérivé formylé linéaire utilisé se décompose au chauffage lors de la distillation. On sépare ensuite les fractions aminées par distillation au grand vide. Nous avons remarqué qu'il était important, pour éviter une grande décomposition, d'éviter de distiller de trop grandes quantités et surtout d'empêcher l'excès de chauffage. L'emploi d'un bain métallique réduit au minimum cet inconvénient. L'ester benzyl nicotinique est purifié facilement, sans décomposition cette fois, par une nouvelle rectification. Pour isoler l'acide correspondant, nous avons dû appliquer

la technique utilisée par BAUMGARTEN et DORNOW (I3). L'ester est saponifié par une solution aqueuse de potasse. Il ne nous a pas été possible, en neutralisant cette solution, d'obtenir l'acide sous forme cristallisée. On acidifie alors la solution. La concentration à sec permet d'obtenir du chlorhydrate de l'acide nicotinique et du chlorure de potassium que l'on sépare par extractions à l'alcool absolu. L'amine est ensuite libérée par adjonction d'une quantité équimoléculaire de sodium en solution alcoolique. Après filtration du chlorure de sodium formé et concentration de la fraction alcoolique, l'acide nicotinique (VIII) est enfin isolé. Le rendement de cette saponification est de 8I% malgré les nombreuses manipulations d'extraction. La décarboxylation en présence de chaux sodée (I4) fournit 65 % de benzyl-6 picoline-2 (IX), dont le picrate fond à I46-I47°. Afin de confirmer avec certitude que la condensation du dérivé formylé linéaire avec l'aminocrotonate s'est faite dans le sens indiqué plus haut, en donnant le méthyl-2 benzyl-6 nicotinate d'éthyle (VII), nous avons réalisé la synthèse authentique de la benzyl-6 picoline-2 (Tableau II). Le "réarrangement thermique" d'un halogénure de benzyl pyridinium en 2 isomères : benzyl-2 et benzyl-4 pyridine, a été realise la premiere fois par LADENBURG (I5). BRAUN et NELLES (I6) ont preparé un mélange de benzyl-4 picoline-2 et de benzyl-6 picoline-2 en présence de traces de cuivre, par chauffage du chlorure de la N-benzyl picoline-2 (X). La séparation de ces isomères se fait par recristallisation de leurs picrates. Le picrate de la benzyl-6 picoline-2 (IX) fond à I46-I47°. Il n'est pas abaissé par mélange avec le picrate du même composé préparé par décarboxylation de l'acide nicotinique correspondant. Nous pouvons donc conclure que lors de la cyclisation de la phényl-I hydroxyméthylène-3 propanone-2 et de l'aminocrotonate d'éthyle, le groupement benzyle est en position 6 et le radical méthyle en 2.

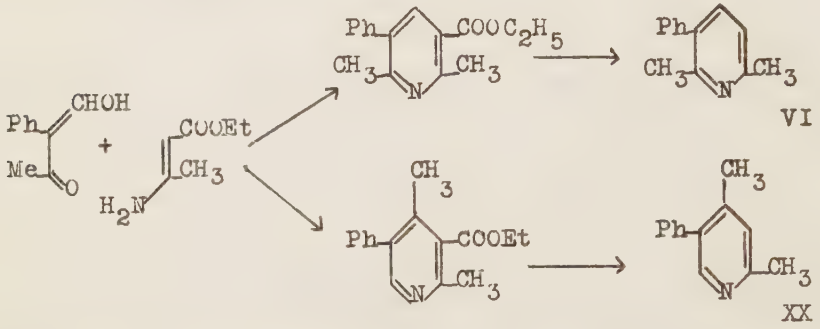
Série diméthyl-2,6 phényl-5 nicotinique. (Tableau I)

Dans les mêmes conditions qu'en série benzylnicotinique, on arrive aux dérivés diméthyl-2,6 phényl-5 nicotiniques par cyclisation de la phényl-I hydroxyméthylène-I propanone-2 avec l'aminocrotonate d'éthyle. Toutefois, le résultat est bien meilleur en augmentant les proportions d'aminocrotonate (qu'on peut d'ailleurs récupérer), par rapport à I mole de dérivé formylé ramifié :

- Pour I mole d'aminocrotonate : le rendement est de 40 %
- " I,4 " " " " " " 57 %
- " I,7 " " " " " " 66 %

Contrairement à ce qui se passe pour la série précédente, le milieu réactionnel peut être distillé sans isoler les fractions aminées, parce que le dérivé formylé ramifié est distillable. On peut ainsi facilement préparer de grandes quantités d'ester nicotinique sans trop de difficulté. L'acide cristallise en neutralisant la solution de son sel de potassium formée lors de la saponification. Celà nous permet d'éviter de passer par le chlorhydrate de l'acide nicotinique correspondant et facilite considérablement sa préparation. La décarboxylation (I4) de l'acide fournit la

diméthyl-2,6 phényl-5 pyridine (VI) qu'on caractérise par son picrate F = I67-I68°.
La cyclisation de la phényl-I hydroxyméthylène-I propanone-2 et de l'aminocrotonate d'éthyle pouvait, pour des raisons exceptionnelles, se réaliser dans un sens différent de celui qui était théoriquement prévu. Nous avons donc recherché quelle était la structure parmi les deux possibilités suivantes de condensation :



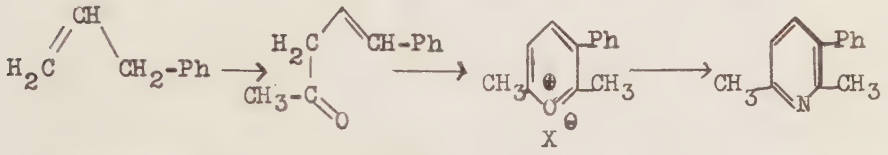
Pour <u>établir la structure</u> avec certitude, on a préparé les 3 composés suivants :
- la diméthyl-2,6 phényl-3 pyridine authentique, par phénylation de l'amine correspondante (Tableau I).
- la diméthyl-2,6 phényl-3 pyridine, par diacétylation de l'allylbenzène.
- la diméthyl-4,6 phényl-3 pyridine authentique, par phénylation de l'amine correspondante (Tableau I).

I°- <u>Diméthyl-2,6 phényl-3 pyridine authentique</u>: (Tableau I)
De nombreuses synthèses du diméthyl-2,6 nicotinate d'éthyle (XII) existent dans la littérature. Nous avons choisi la manière indiquée par KOCHETKOV et ses collaborateurs (I8) qui obtiennent cet ester par cyclisation de la chloro-4 butène-3 one-2 (XI) avec l'aminocrotonate d'éthyle (III). L'amidification de l'ester en tube scellé, dans du méthanol saturé d'ammoniac, s'effectue avec 86 % de rendement. La dégradation d'HOFMANN conduit à l'amino-3 diméthyl-2,6 pyridine (XIV). La technique utilisée est celle décrite dans "Organic Syntheses" (I9) pour le nicotinamide. Comme l'ont observé FARLEY et ELIEL (I4) dans le cas de la phényl-3 pyridine, nous avons acétylé l'aminopyridine (XIV) puis diazotée dans du benzène avec du chlorure de nitrosyle. Le benzène se substitue au dérivé nitrosoacylaminé de la pyridine pour donner la phényl-5 diméthyl-2,6 pyridine (VI).

Le rendement en produit phénylé purifié est faible : 9 %. Il est toutefois de 3I % pour la phényl-3 pyridine. Le mauvais rendement est dû probablement à l'encombrement stérique du méthyl en α . Nous n'avons pas trouvé, dans la littérature, d'exemple de phénylation d'une pyridine en α d'un

groupement alcoylé. Cette diméthyl-2,6 phényl-3 pyridine a été identifiée par son picrate (F = 167°) qui ne subit aucune dépression du point de fusion par mélange avec le même dérivé du produit de décarboxylation de l'acide ci-dessus.

2°- Diméthyl-2,6 phényl-3 pyridine par diacétylation.-
BALABAN et NENITZESCU (17) ont obtenu ce composé par diacétylation de l'allylbenzène en présence d'acide perchlorique, puis par traitement du mélange réactionnel par de l'ammoniaque. Ils admettent le mécanisme suivant :



Le picrate de ce composé fond à 168°. Il est identique aux composés obtenus ci-dessus par phénylation de la diméthyl-2, 6 amino-3 pyridine ou décarboxylation de l'acide nicotinique correspondant.

3°- Diméthyl-4,6 phényl-3 pyridine authentique (Tableau I).
WAGTENDONK et WIBAUT (20) ont montré que l'acétylacétone et le cyanoacétamide, en présence de pipéridine, se cyclisent avec un bon rendement (74%) pour donner la cyano-3 diméthyl-4,6 pyridone-2 (XV). Il n'y a pas de problème de position de condensation, puisque la dicétone employée est symétrique. La chloruration de la pyridone (XVI) (21) puis la réduction (22) fournissent le diméthyl-4,6 nicotinonitrile (XVII). Nous avons étendu à notre composé la technique utilisée par GALAT (23) pour la transformation du nicotinonitrile en nicotinamide, par l'emploi d'amberlite IRA 400. Après dégradation d'HOFMANN, la diéthyl-4,6 amino-3 pyridine (XIX) ainsi obtenue, est arylée.
Contrairement au cas de la diméthyl-2,6 phényl-3 pyridine, nous n'avons pas utilisé le chlorure de nitrosyle comme agent de diazotation. CADOGAN (24) a récemment phénylé l'amino-3 pyridine avec le nitrite d'amyle avec 52 % de rendement. Cette réaction est techniquement beaucoup plus facile à réaliser que par l'autre méthode. Nous avons ainsi préparé la diméthyl-4,6 phényl-3 pyridine (XX) (18 % de rendement) qui a été identifiée par son picrate : F = 149-151°. Ce point de fusion est abaissé par mélange avec le picrate de la diméthyl-2,6 phényl-3 pyridine obtenue par décarboxylation (14) de l'acide nicotinique correspondant. Par l'épreuve du point de fusion de mélange, le sens de cyclisation théoriquement établi s'est avéré exact. La condensation de la phényl-1 hydroxyméthylène-1 propanone-2 avec l'aminocrotonate d'éthyle donne bien le diméthyl-2,6 phényl-5 nicotinate d'éthyle.

A partir de chaque ester nicotinique, les substitutions sur le noyau pyridine restant inchangées, notre tra-

vail a porté sur la transformation de la chaîne carboxylique car notre but était la préparation d'amides primaires et substitués, pour les essayer en pharmacologie.

AMIDES PRIMAIRES.- Afin de préparer ces amides, nous avons appliqué à nos esters nicotiniques, une méthode de synthèse des amides, qui consiste à chauffer dans un tube scellé, l'ester et l'alcool méthylique saturé d'ammoniac (25). En chauffant les tubes scellés 5 à 6 jours à 110°, nous avons obtenu de bons rendements. Par la suite, nous avons essayé de diminuer la durée de cette réaction et nous avons constaté qu'en chauffant seulement 24 heures nos tubes scellés, les rendements étaient réduits de moitié. Nous avons remarqué que la réaction ne s'effectuait pas en remplaçant le méthanol par de l'éthanol. Cette méthode nous a permis de préparer facilement nos amides. Nous n'avons pas essayé les autres moyens employés dans la littérature pour l'obtention de nicotinamide, notamment l'action de l'ammoniac ou de l'urée sur l'acide nicotinique.

AMIDES TERTIAIRES.- Il était logique d'étendre la préparation des amides primaires aux amides tertiaires en remplaçant seulement l'ammoniac par une amine secondaire. Cette méthode a échoué et nous avons récupéré l'ester nicotinique inchangé. Nous avons aussi essayé, mais sans succès, d'obtenir ces amides à partir de l'acide, en utilisant la méthode au chloroformiate d'éthyle (26), qui donne avec le carboxyle un anhydride mixte intermédiaire en présence de triethylamine. Ces deux méthodes ont echoué pour le méthyl-2 benzyl-6 nicotinamide. Par contre, la réaction directe des acides nicotiniques et des amines secondaires, en éliminant une mole d'eau par l'emploi d'un agent déshydratant comme l'anhydride phosphorique, s'est avérée possible. Nos composés ont été préparés selon la technique de KUMAR SAHA (27) décrite pour la coramine. On chauffe à reflux, dans du xylène anhydre, les acides nicotiniques en présence d'anhydride phosphorique et d'un léger excès de diéthylamine. Ces nicotinamides distillent et se font avec de bons rendements. Les diméthylnicotinamides sont obtenus de la même manière en présence de diméthylamine en solution benzènique. La durée du reflux, dans ce cas, est toutefois beaucoup plus longue.
La méthode à l'anhydride phosphorique a donné entièrement satisfaction. Nous n'avons pas jugé utile d'essayer d'obtenir l'amide par le chlorure d'acide comme celà a été souvent réalisé.

THIOAMIDES.- (Tableau III). STEPLENS et ses collaborateurs (28) ont préparé le nicotinonitrile par déshydratation du nicotinamide en présence de benzènesulfochlorure et de pyridine. KARRER et SCHUKRI (29) ont transformé ce nitrile en thioamide, en faisant barboter un courant de gaz sulfureux dans le milieu réactionnel, en présence d'ammoniac (formation d'une amidine intermédiaire). Cette méthode a été employée avec succès pour la préparation de nos nicothioamides.

HYDRAZIDES.- Ces hydrazides sont préparés à partir des esters nicotiniques correspondants et d'un léger excès d'hydrazine hydratée (30). Le choix du solvant s'est avéré important ; le rendement passe de II % dans l'alcool éthylique, à 50 % dans le méthanol. Le meilleur résultat est obtenu après 3 jours de reflux.
En série benzyl nicotinique, nous n'avons pas pu isoler l'hydrazide correspondant sous forme cristalline.

Pour préparer les amides décrits ci-dessus, mais avec le noyau pyridinique complètement hydrogéné, appelés nipécotinamides, deux voies étaient possibles : (Tableau III)
- Transformer le nicotinate d'ethyle en nipécotinate d'éthyle, isoler l'acide correspondant et enfin amidifier selon les techniques déjà décrites (Procédé A).
- Hydrogener directement les composés nicotinamides en nipécotinamides (Procédé B).

PROCEDE A : De nombreux essais ont échoué pour réduire le cycle pyridine du diméthyl-2,6 phényl-5 nicotinate d'éthyle. On a opéré en solution acétique en présence d'oxyde de platine : -à froid (3I) et à chaud (60-70°)sous pression ordinaire.
-à froid sous 6 atmosphères.
Heureusement, en augmentant considérablement la pression (I30 à I50 Atm), l'hydrogénation s'est faite. Il est cependant important de laisser la réaction se poursuivre assez longtemps (6 h). Comme l'ont observé FELKAMP et FAUST (3I), dans le cas du nipécotinate d'éthyle, la méthylation en présence de formol et de palladium, mais sous I30 kg de pression d'hydrogène, a été possible.
Dans le but d'obtenir le même résultat, nous avons essayé auparavant la réduction de l'iodométhylate de notre nicotinate d'éthyle en N-méthyl nipécotinate correspondant, selon la méthode préconisée par SPERBER (32). Nous avons récupéré l'ester nicotinique. Les modifications apportées à cette réduction : solvant, pression, température et temps de réaction, n'ont pas eu plus de succès. L'ester nicotinique et quelquefois l'iodométhylate de départ sont seuls obtenus.

La transformation de ces esters nipécotiniques (XXVII) et (XXVIII) en amides correspondants (XXXI) et (XXXII), en tube scellé dans le méthanol saturé d'ammoniac, n'a pas fourni les bons résultats réalisés avec les esters nicotiniques. Les rendements ne sont que de 5 et I0 %. L'amidification des acides par la méthode à l'anhydride phosphorique a été abandonnée, parce que nous avons eu des difficultés pour isoler un produit pur. Ces nipécotinamides se décomposent partiellement à la distillation. Leurs sels sont généralement hygroscopiques ou huileux. Ils sont caractérisés souvent par leur picrate.

PROCEDE B.- La réduction du noyau pyridinique n'a été possible que par l'emploi des nicotinamides à l'état de chlorhydrates (33). Elle est réalisée à froid en solution méthanolique, en présence de PtO_2 sous I00 à I50 kg de pression. Nous avons contrôlé les produits obtenus par les points de fusion de leurs sels et par l'étude des spectres U.V. Le spectre des nipécotinamides n'indique aucune bande d'absorption. Celà nous a permis de déceler facilement la présence ou l'absence de produits pyridiniques. A l'état de bases, les nicotinamides dans les mêmes conditions, ne sont pas réduits. Dans toutes nos préparations, nous avons utilisé des chlorhydrates de nicotinamides très purs. Les nipécotinamides ainsi obtenus sont cristallisés pour les amides primaires et huileux pour les autres. Ils ont été caractérisés par leurs picrates.

C'est par ce dernier procèdé que tous les nipécotinamides ont été préparés.

C H A P I T R E I

PARTIE EXPERIMENTALE

Acide diméthyl-2,6 phényl-5 nicotinique (tableau I).

et Acide méthyl-2 benzyl-6 nicotinique (tableau II).

HYDROXYMETHYLENE-1 PHENYL-1 PROPANONE-2 (I).-

Elle a été préparée par formylation de la méthylbenzylcétone en solution alcoolique par la technique de ROCH (6). A une solution alcoolique d'éthylate de sodium (132 g de sodium dans 2250 cm^3 d'alcool absolu), on ajoute un mélange de 444 g (6 moles) de formiate d'éthyle et 625 g (4,66 moles) de phényl-1 propanone-2. Après traitement de la réaction, on obtient un précipité qui est essoré. On le dissout dans le chloroforme et on décante pour séparer l'eau. La solution chloroformique est séchée puis évaporée. Par distillation du résidu, on obtient le dérivé formylé ramifié 425 g (58%), Eb_{10-11} = 112-114°, Litt. (6): Eb_{35} = 140°. Il se prend aussitôt en masse : F = 75-76° (éthanol), Litt. (6) : F = 76°.
WALKER (8,9) attribue la même structure (I) au composé obtenu dans l'éther en présence d'éthylate de sodium. Il le décrit comme une huile rougeâtre qui cristallise après plusieurs semaines à 0°, F = 69-71°.

a - Méthyl-3 phényl-4 pyrazole : on l'obtient quantitativement selon la technique de WALKER (9) par condensation du dérivé hydroxyméthylène-1 (I) avec de l'hydrazine : F = 141° (alcool dilué), Litt. (34) : F = 141°. WALKER a 66 % de rendement pour ce composé : F = 142-144°. Le picrate fond à 155-156° (alcool), Litt. (34); F = 155°.
b - Diphényl-2,4 méthyl-3 pyrazole : est obtenu(54%),F=158-159°, avec la phénylhydrazine. WALKER obtient ce composé (47%) : F = 158-160°.

PHENYL-1 HYDROXYMETHYLENE-3 PROPANONE-2 (II).-
a - On a suivi la technique de WALKER (8,9) en veillant particulièrement à l'absence de traces d'alcool. Le formiate d'éthyle est redistillé sur l'anhydride phosphorique. Le méthylate de sodium a été obtenu par évaporation sous pression réduite de l'excès d'alcool d'une solution de méthylate de sodium par chauffage au bain d'huile (130°) pendant 8 h . L'huile résiduelle rougeâtre (72 %) obtenue, n'a pas cristallisé au bout de deux mois à 0° et ne donne aucun produit cristallisé avec l'hydrazine et la phénylhydrazine.

b - Elle a été aussi préparée (70 % en dérivé sodé) par la technique de ROCH (6) par formylation en solution éthérée de la méthylbenzylcétone en présence de sodium pulvérisé.

β-AMINO CROTONATE D'ETHYLE (III).-

Dans 2100 g d'acétylacétate d'éthyle, on fait passer un courant gazeux d'ammoniac pendant 7 h. La solution est décantée pour éliminer l'eau formée. Par distillation, on obtient 1930 g (rdt 90%) d'un liquide incolore : Eb_{10-13} = 95-101°, Litt. (II) : Eb_{8-9} = 91-93°, n_D^{24} = I,4970 ; Litt. n_D^{25} = I,4980.

DIMETHYL-2,6 PHENYL-5 NICOTINATE D'ETHYLE (IV).-

283,5g (I,75 mole) de phényl-I hydroxyméthylène-I propanone-2 et 387 g (3 moles) d'aminocrotonate d'éthyle sont chauffés 5 h. dans un ballon au bain-marie. On ajoute I l de benzène. Ce mélange réactionnel est chauffé I6 h. à reflux avec un séparateur à eau : I8 cm^3 d'eau sont ainsi recueillis. Le solvant est ensuite complètement chassé. Le liquide restant est distillé à l'aide d'un bain métallique. La formylcétone, puis l'aminocrotonate d'éthyle en excès, passent successivement au début de distillation. L'ester nicotinique passe sous 0,7-0,9 mm, entre I42 et I50°. Il est rectifié par une nouvelle distillation : $Eb_{0,05-0,06}$ = 136-139°. On obtient 300 g (66%) d'une huile jaune très épaisse qui cristallise au bout de plusieurs jours à la glacière : F = 53-54°. Ce nicotinate d'éthyle est très soluble dans les solvants organiques usuels. Ce composé a été caractérisé par son chlorhydrate, son picrate et son iodométhylate.

- Le chlorhydrate a été préparé dans l'éther chlorhydrique et recristallisé dans l'alcool absolu : aiguilles blanches, F = I80-I84°, N° CT : 4550.

Analyse : $C_{16}H_{17}O_2N,HCl$, Calc. % : C 65,89 H 6,22 N 4,80
Tr. : 65,67 6,40 4,83

- Le picrate a été préparé par mélange des quantités équimoléculaires d'amine et d'acide picrique dans l'éthanol. Il recristallise dans l'alcool en cristaux jaunes : F = I69°.

Analyse : $C_{16}H_{17}O_2N,C_6H_3O_7N_3$, Calc.%: C 54,54 H 4,I6 N II,57
Tr. : 54,58 4,00 II,88

- L'iodométhylate a été obtenu par chauffage 60 h. à reflux de 20 cm^3 de méthanol, en présence de II,9 g (0,046 mole) de diméthyl-2,6 phényl-5 nicotinate d'éthyle et de I4,2 g (0,I mole) d'iodure de méthyle. L'excès de solvant est chassé et l'iodométhylate est précipité doucement à l'éther anhydre. On recueille ainsi I0 g d'un produit jaune : F = I76°. En recristallisant 2 fois dans l'éthanol, on obtient 8 g (42%) d'un produit cotonneux de couleur paille : F = I78-I80°, n° CT : 455I.

Analyse : $C_{17}H_{20}O_2NI$, Calc. % : C 5I,39 H 5,07
Tr. : 5I,I5 5,I8

METHYL-2 BENZYL-6 NICOTINATE D'ETHYLE (VII).-

464 g (2,86 moles) de phényl-I hydroxyméthylène-3 propanone-2 fraîchement préparés et 369 g (2,86 moles) d'aminocrotonate d'éthyle sont mélangés. La température du

milieu réactionnel s'élève aussitôt à 25°. Le mélange est gardé I5 h. au repos à la température ambiante puis chauffé 5 h au bain-marie. Un litre de benzène est ajouté et l'ensemble est maintenu à reflux durant 22 h avec un séparateur à eau. On recueille 55 cm^3 d'eau. Le solvant est évaporé. On verse I l d'eau glacée et I l d'éther. Par acidification (refroidir) par HCl concentré, les produits aminés passent dans la phase aqueuse. La formylcétone qui n'a pas réagi est extraite à l'éther. Les produits aminés sont libérés par alcalinification à la soude puis isolés par extraction à l'éther. La phase éthérée est lavée à l'eau plusieurs fois puis séchée. Après évaporation du solvant, il reste une huile rougeâtre qui est distillée à l'aide d'un bain métallique pour éviter l'excès de chauffage. Dans une première distillation, on recueille 33I g (45%) d'une fraction passant sous 0,2-0,8 mm entre I40-I70°. Le liquide obtenu est ensuite rectifié et on obtient une huile jaune pâle (43 % après 2 distillations) : $Eb_{0,004}$ =II8-I2I°, n_D^{24} = I,5800.

Analyse : $C_{I6}H_{I7}O_2N$, Calc. % : C 75,27 H 6,7I
Tr. : 75,02 6,9I

- Le chlorhydrate a été recristallisé 2 fois dans le mélange éthanol-éther, baguettes prismatiques blanches, F = I52-I55°.

Analyse : $C_{I6}H_{I7}O_2N,HCl$, Calc.% : C 65,89 H 6,22 N 4,80
Tr. : 66,I3 6,27 4,82

- Le picrate a été recristallisé dans l'éthanol, F =I67-I68°.

Analyse : $C_{I6}H_{I7}O_2N,C_6H_3O_7N_3$, Calc.%: C 54,54 H 4,I6 N II,57
Tr. : 54,73 4,00 II,69

- Le picrolonate a été recristallisé 3 fois dans l'alcool absolu, F = I80-I83°.

Analyse : $C_{I6}H_{I7}O_2N,C_{I0}H_8O_5N_4$, Calc.%: C 60,II H 4,85 N I3,48
Tr. : 59,86 4,77 I3,35

- L'iodométhylate : par chauffage à reflux dans du xylène en présence d'iodure de méthyle (35), une huile marron a été obtenue. Nous n'avons pu la cristalliser.

Avant d'obtenir le méthyl-2 benzyl-6 nicotinate d'éthyle de la manière indiquée ci-dessus, de nombreuses manipulations ont été réalisées pour trouver les meilleurs conditions de cyclisation. Divers essais du traitement du mélange de l'aminocrotonate d'éthyle et de la phényl-I hydroxyméthylène-3 propanone-2 ont donné les résultats suivants :

Ier essai : I2 h au repos - puis chauffage 2 h au bain-marie et enfin I00 h au repos : rdt 25 %.

2ème essai : au repos sans chauffer 80 h. : rdt 2I %.

3ème essai : chauffage sans solvant I0 h. au bain-marie : rdt 3I %.

4ème essai : à reflux, 72 h. dans de l'éther : rdt 22 %.

5ème essai : à reflux, 72 h. dans du benzène : rdt 3I %.

6ème essai : chauffage 3 h au bain-marie sans solvant, puis 4 h dans du benzène avec un séparateur à eau : rdt 36 %.

7ème essai : après I5 h de repos, on chauffe 3 h au bain-marie. On ajoute du benzène et l'on maintient le milieu réactionnel à reflux 6 h avec un séparateur à eau : rdt : 40 %.

ACIDE DIMETHYL-2,6 PHENYL-5 NICOTINIQUE (V).-

Ière méthode : 67,5 g (0,26 mole) de diméthyl-2,6 phényl-5 nicotinate d'éthyle et 38 g (0,67 mole) de potasse en pastilles dans 250 cm^3 d'eau sont chauffés I6 h. à reflux. A la fin de cette période, tout est pratiquement soluble. L'ester qui n'a pas réagi est extrait à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée par de l'acide chlorhydrique (5 N). L'eau est ensuite complètement chassée sous pression réduite et le résidu est traité à chaud par de l'alcool absolu puis filtré pour éliminer le chlorure de potassium. La phase alcoolique est concentrée à sec. L'extraction à l'alcool absolu est recommencée deux autres fois. Nous obtenons 6I,8 g (92%) de chlorhydrate de l'acide diméthyl phényl nicotinique qui est légèrement brun jaune.

- Le chlorhydrate est recristallisé 2 fois dans l'éthanol, cristaux blancs, F = I95-I99°, n° CT : 4552.

Analyse : $C_{I4}H_{I3}O_2N$,HCl, Calc. % : C 63,75 H 5,35 N 5,3I
Tr. : 63,99 5,49 5,28

- La base est libérée par action d'une quantité équimoléculaire de sodium en solution alcoolique. Ce mélange est chauffé I5 mn au bain-marie. On filtre pour éliminer le chlorure de sodium. Après concentration, il reste l'acide nicotinique. Par recristallisation dans l'éthanol, on obtient des cristaux blancs : F = I99-200°.

Analyse : $C_{I4}H_{I3}O_2N$, Calc. % : C 73,99 H 5,77 N 6,I6
Tr. : 74,05 5,65 6,09

2ème méthode : Nous opérons au début dans les mêmes conditions mais nous acidifions par HCl 5 N jusqu'à neutralité. En laissant bien refroidir et en grattant les parois, il se forme au bout d'une heure environ, un précipité blanc qui est l'acide diméthyl-2,6 phényl-5 nicotinique (F= I99-200°). Le point de fusion n'est pas abaissé par mélange avec l'acide obtenu ci-dessus. Le rendement n'est alors que de 68%.

ACIDE METHYL-2 BENZYL-6 NICOTINIQUE (VIII).-

En opérant comme précédemment par passage au chlorhydrate (Ière méthode), on isole l'acide par saponification du méthyl-2 benzyl-6 nicotinate d'éthyle avec un rendement brut de 8I %. Nous n'avons pu isoler directement l'acide par acidification jusqu'à neutralité. L'acide, cristaux blancs, recristallise dans le benzène, F = I3I-I34°.

Analyse : $C_{I4}H_{I3}O_2N$, Calc. % : C 73,99 H 5,77 N 6,I6
Tr. : 73,94 5,7I 6,I6

- Le chlorhydrate est recristallisé dans le mélange éthanol-éther : F = I90-I95°, n° CT : 4568.

Analyse : $C_{I4}H_{I3}O_2N$,HCl, Calc. % : C 63,75 H 5,35
Tr. : 63,84 5,36

DIMETHYL-2,6 PHENYL-3 PYRIDINE par décarboxylation de l'acide nicotinique correspondant (VI).-

Un mélange intime de 4,8 g d'acide diméthyl-2,6 phényl-5 nicotinique et de 8 g de chaux sodée est chauffé 20mn entre 300 et 350°. Par extraction sous pression réduite, on recueille I g (26%) d'une huile qui a été caractérisée par son picrate (éthanol), F = I67-I68°.

BENZYL-6 PICOLINE-2 par décarboxylation de l'acide nicotinique correspondant (IX).-

On chauffe 39,2 g d'acide méthyl-2 benzyl-6 nicotinique en présence de 80 g de chaux sodée à 400-450°. Par le même traitement que ci-dessus, on recueille au bout de 4 h une huile qui bout sous 0,I0-0,I5 mm à 92-95°. Litt. (I6) : Eb_{I4} = I50°. Par redistillation, on obtient 20,4 g (65%) d'un liquide incolore : $Eb_{0,0I}$ = 77°, n_D^{25} = I,5702.

Analyse : $C_{I3}H_{I3}N$, Calc. % : C 85,20 H 7,I5 N 7,64
Tr. : 85,I5 7,2I 7,76

- Le picrate a été recristallisé dans le méthanol puis 2 fois dans l'acétone, F = I46-I47°.

Analyse : $C_{I3}H_{I3}N, C_6H_3O_7N_3$, Calc. % : C 55,34 H 3,9I
Tr. : 55,35 3,92

- Le picrolonate (paillettes oranges) recristallise dans l'éthanol : F = I82-I84°.

Analyse : $C_{I3}H_{I3}N, C_{I0}H_8O_5N_4$, Calc.%: C 6I,73 H 4,73 N I5,65
Tr. : 6I,69 4,7I I5,50

DETERMINATIONS DE STRUCTURES

Synthèse de la diméthyl-2,6 phényl-3 pyridine authentique par phénylation (Tableau I).

DIMETHYL-2,6 NICOTINATE D'ETHYLE (XII).-

On mélange 29,4 g (0,28 mole) de chloro-4 butène-3 one-2 (XI) (36) et 63 g (0,49 mole) de β-aminocrotonate d'éthyle. Après traitement de la réaction suivant la technique de KOCHETKOW (I8), on isole I8 g (36%) par distillation Eb_{I7} = I26-I27°, n_D^{20} = I,507I ; Litt. (I8) : Eb_{I7}=I25-I26°, n_D^{20} = I,5070.

- Le picrate fond à I36°, Litt. (37) F = I37°.

DIMETHYL-2,6 NICOTINAMIDE (XIII).-

6,6 g de diméthyl-2,6 nicotinate d'éthyle et 60 cm^3 de méthanol saturé à froid par l'ammoniac, sont chauffés 6j à I00° dans un tube scellé. Après ouverture du tube, le solvant est chassé. Le résidu est lavé à l'éther, puis essoré. On recueille 4,6 g (86%) de cristaux d'un jaune très pâle, qui recristallisent sous forme de prismes blancs dans le méthanol, F = I90-I9I°.

Analyse : $C_8H_{I0}ON_2$, Calc. % : C 63,98 H 6,7I N I8,65
Tr. : 63,92 6,9I I8,80

DIMETHYL-2,6 AMINO-3 PYRIDINE (XIV).-

Une solution de soude (6,4 g) dans 250 cm^3 d'eau est mise dans un bécher muni d'un agitateur mécanique et refroidie par un bain glace-sel. On ajoute 6,4 g de brome goutte à goutte. Lorsque la température avoisine 0°, on verse en

une seule fois 5 g de nicotinamide (XIII) bien pulvérisé qui se dissout rapidement. Au bout de I5 mn, le bain de glace est remplacé par un bain d'eau chaude à 75-80° pendans I h. La solution refroidie est saturée par du chlorure de sodium et l'amine est extraite à l'éther d'une manière continue pendant 20 h. La phase éthérée est séchée puis évaporée. Le résidu cristallisé rougeâtre est recristallisé dans le mélange benzène-éther de pétrole (60-80°). On obtient 3,5 g (85 %) de cristaux presque blancs, F = I22-I23°, Litt. (38) F = I23°.

DIMETHYL-2,6 PHENYL-3 PYRIDINE (VI).-

La méthode est celle qu'emploient FARLEY et ELIEL (I4) pour phényler l'amino-3 pyridine. On dissout 2,5 g de la diméthyl-2,6 amino-3 pyridine dans I5 cm3 d'anhydride acétique et on chauffe I h au bain-marie. L'excès d'anhydride est évaporé sous pression réduite et il reste 2,9 g de dérivé brut acétylé (F = 96°). A une solution bien agitée de 2,9 g d'acétamido pyridine ci-dessus, dissous dans 30 cm3 d'acide acétique et I5 cm3 d'anhydride acétique, on ajoute 8,5 g d'acétate de potassium fondu et 0,I g d'anhydride phosphorique. La température du mélange est abaissée jusqu'à 5 à I0°, puis une solution de 2,5 cm3 de chlorure de nitrosyle (42) dans 3 cm3 d'anhydride acétique est ajoutée doucement. Le mélange réactionnel est versé dans 200 g de glace pilée. Un produit jaune est extrait 3 fois au benzène La phase aqueuse toujours maintenue entre 5 à I0° est légèrement alcalinifiée (pH : 7-8) par du carbonate de potassium. On extrait de nouveau 4 fois au benzène. Les fractions benzéniques réunies sont lavées une fois avec une solution de carbonate de sodium et 2 fois avec un peu d'eau, séchées sur sulfate de sodium et gardées à la température ambiante 50 h. Le benzène est évaporé, le résidu alcalinifié par de la soude à I0 % puis entraîné à la vapeur d'eau. La fraction aqueuse recueillie est saturée de chlorure de sodium. La phényl pyridine est extraite à l'éther (4 fois). Les phases éthérées sont séchées. Après évaporation du solvant, on obtient 0,260 g (rdt 9 %) d'une huile que l'on a caractérisée par son picrate et qui recristallise dans l'éthanol : F = I66-I67°.

Analyse : $C_{I3}H_{I3}N, C_6H_3O_7N_3$, Calc.%: C 55,34 H 3,9I N I3,59
Tr. : 55,63 4,20 I3,55

Le mélange de cet échantillon authentique (F = I67-I68°) avec le picrate de la diméthyl-2,6 phényl-3 pyridine ne présente pas un abaissement du point de fusion.

DIMETHYL-2,6 PHENYL-3 PYRIDINE par diacétylation de l'allylbenzène.-

La méthode est celle décrite par BALABAN et ses collaborateurs (I7). Le picrate fond à I68°, Litt. (I7) : F = I68°. Le mélange de ce picrate avec le même sel de la diméthyl-2,6 phényl-3 pyridine, ne présente pas d'abaissement de son point de fusion.

PHENYL-3 DIMETHYL-4,6 PYRIDINE AUTHENTIQUE par phénylation (Tableau I).-

- La cyano-3 diméthyl-4,6 pyridinone-2 (XV) a été obtenue (74 %) selon la technique de WAGTENDONK et WIBAUT (20), F = 285-290°, Litt. F = 286°.
- La chloro-2 diméthyl-4,6 nicotinonitrile (XVI) est préparée (59 %) selon la technique décrite par MARIELLA et LEECH (21), F = 95°, Litt. F = 94-95°.
- Le diméthyl-4,6 nicotinonitrile (XVII) a été préparé (69%) selon la méthode de TITTENSOR et WIBBERLEY (22) : Eb_{14} = 110-112°, F = 55°, Litt. F = 56°.
- Le diméthyl-4,6 nicotinamide (XVIII) a été préparé selon la technique qu'emploie GALAT (23) pour transformer le nicotinonitrile en nicotinamide. 40 g d'amberlite IRA 400 sont agités 10 mn en présence de 230 cm^3 de soude à 5 %. La résine est ensuite essorée, puis lavée à l'eau jusqu'à pH 6-7. A cette résine, on ajoute dans 350 cm^3 d'eau, 19,5g de nitrile (XVII). L'ensemble est chauffé 1 h à reflux. On filtre à chaud et on lave le résidu avec un peu d'eau chaude. La phase aqueuse est concentrée à sec. Il reste 12,5 g (56%) de cristaux presque blancs, F = 155-156° (benzène), Litt. (39) F = 164-165°.

Analyse : $C_8H_{10}ON_2$, Calc. % : N 18,65
Tr. : 18,42

AMINO-3 DIMETHYL-4,6 PYRIDINE (XIX).-

Par traitement identique au diméthyl-2,6 nicotinamide, on l'obtient (75 %) par distillation au tube à boules, $Eb_{0,02}$ = 70-85°, F = 53° (éther), Litt. (40) : F = 53° (par réduction de la nitro-3 diméthyl-4,6 pyridine).

PHENYL-3 DIMETHYL-4,6 PYRIDINE (XX).-

1,8 g d'amino-3 diméthyl-4,6 pyridine et 3,2 g de nitrite d'amyle (4I) en solution benzènique (100 cm^3) sont chauffés 2 h à reflux (24). Le solvant est évaporé complètement sous pression réduite. Le résidu est traité à l'acide chlorhydrique 2 N et à l'éther. La phase aqueuse est alcalinifiée par de la soude et l'amine est extraite à l'éther, lavée à l'eau puis séchée. Après évaporation du solvant, l'huile résiduelle est distillée dans un tube à boules : $Eb_{0,1}$ = 120-135°, 0,5 g (18 %). Le picrate recristallise dans l'éthanol : F = 149-151°.

Analyse : $C_{13}H_{13}N, C_6H_3O_7N_3$, Calc.%: C 55,34 H 3,91 N 13,59
Tr. : 55,59 4,20 13,27

Le point de fusion de mélange de ce picrate (F = 149°) avec le même sel du composé de décarboxylation de la diméthyl-2, 6 phényl-5 nicotinique (F = 166-167°) présente un abaissement.

SYNTHESE DE LA BENZYL-6 PICOLINE-2 AUTHENTIQUE (IX)

Elle a été obtenue par la technique de BRAUN et NELLES (16). Le chlorure de N-benzyl picoline (X) est préparé (76 %) par mélange de quantité équimoléculaire de picoline-2 et de chlorure de benzyle : F = 95-96°, Litt. : F = 95°. Par chauffage à 200-210° de ce sel quaternaire -

en présence d'une pincée de poudre de cuivre, on isole après traitement un mélange de benzyl-4 et benzyl-6 picoline-2 que l'on transforme en picrate : F = 110°. Par recristallisation 2 fois dans le méthanol et 2 autres fois dans l'acétone, on n'obtient que le picrate de la benzyl-6 picoline-2 : F = 146-147°, Litt. (16) : F = 147°. Le mélange de cet échantillon authentique avec le picrate de la benzyl-6 picoline-2 (F = 146-147°) ne présente pas d'abaissement de son point de fusion.

DERIVES DE L'ACIDE

DIMETHYL-2,6 PHENYL-5 NICOTINIQUE : (Tableau III)

DIMETHYL-2,6 PHENYL-5 NICOTINAMIDE (XXV).-

5,1g (0,02 mole) de diméthyl-2,6 phényl-5 nicotinate d'éthyle et 60 cm³ de méthanol saturé d'ammoniac à froid, sont chauffés à 115° dans un tube scellé durant 6 j. Le méthanol est chassé sous pression réduite. Le résidu est lavé à l'éther anhydre, essoré puis de nouveau lavé avec très peu d'alcool. Il reste 2,8 g (rdt 61 %) d'un produit blanc qui cristallise dans l'éthanol : F = 198-199°.

Analyse : $C_{14}H_{14}ON_2$, Calc. % : C 74,31 H 6,24 N 12,38
Tr. : 74,33 6,04 12,60

- Chlorhydrate : en dissolvant cette amine dans l'alcool et en envoyant un courant gazeux d'acide chlorhydrique, on forme le chlorhydrate qui cristallise dans l'alcool éthylique sous forme de cristaux blancs : F =192-195°, n° CT : 4554.

Analyse : $C_{14}H_{14}ON_2$,HCl, Calc. %: C 64,00 H 5,75 N 10,66
Tr. : 64,22 5,62 10,40

DIMETHYL-2,6 PHENYL-5 DIMETHYLNICOTINAMIDE (XXVI, R_1=CH_3).-

On dissout partiellement 12,8 g (0,056 mole) d'acide diméthyl-2,6 phényl-5 nicotinique dans 200 cm³ de benzène anhydre. 16,2 g de diméthylamine en solution benzénique à 33 %, puis 14,2 g d'anhydride phosphorique sont ajoutés doucement. La solution est maintenue 30 h à reflux. Après évaporation du solvant, il reste une résine marron qui est dissoute prudemment dans 180 cm³ d'eau. La phase aqueuse est alcalinifiée par de la soude 5 N. L'amide est extrait à l'éther. La phase éthérée est lavée au bicarbonate de soude, puis à l'eau et séchée sur sulfate de soude. Après évaporation du solvant et distillation, on obtient 7,5 g (53 %) de diméthylamide qui cristallise au bout de 24 h. à la glacière : $Eb_{0,1}$ = 128-130°, F = 72-73° (éther de pétrole : 60-70°) - aiguilles blanches.

Analyse : $C_{16}H_{18}ON_2$, Calc. % : C 75,56 H 7,13 N 11,02
Tr. : 75,76 7,10 11,01

- Chlorhydrate : l'amine dissoute dans de l'éther anhydre

est refroidie par un bain de glace. On verse doucement de l'éther chlorhydrique. Il se forme un précipité blanc très légèrement hygroscopique. Si on ne refroidit pas, on obtient une pâte. Il a été recristallisé pour analyse dans le mélange éthanol-éther, F = 158-160°, n° CT : 4555.

Analyse : $C_{16}H_{18}ON_2$,HCl, Calc. % : C 66,08 H 6,58
Tr. : 66,08 6,35

DIMETHYL-2,6 PHENYL-5 DIETHYLNICOTINAMIDE (XXVI, $R_I=C_2H_5$).-

11,4 g d'acide diméthyl-2,6 phényl-5 nicotinique sont dissous dans 200 cm^3 de xylène et 7,3 g de diéthylamine pure. On ajoute 14,2 g d'anhydride phosphorique. L'ensemble est chauffé 6 h à reflux. Après traitement identique à la diméthylnicotinamide, on obtient par distillation, 12g (85 %) d'une huile incolore qui cristallise au bout de plusieurs heures : $Eb_{0,07-0,08}$ = 168-170° ; F = 75° (éther pétrole) : aiguilles blanches.

Analyse : $C_{18}H_{22}ON_2$, Calc. % : C 76,56 H 7,85 N 9,92
Tr. : 76,45 7,76 10,01

- Le chlorhydrate est préparé comme précédemment. Il recristallise dans le mélange benzène-éther de pétrole : F = 166-167°, n° CT : 4556.

Analyse : $C_{18}H_{22}ON_2$,HCl, Calc. %: C 67,81 H 7,27 N 8,78
Tr. : 67,78 7,35 8,57

DIMETHYL-2,6 PHENYL-5 NICOTINONITRILE (XXXV).-

Dans 12 g de pyridine anhydre, on verse 7,5 g de diméthyl-2,6 phényl-5 nicotinamide. A cette solution bien agitée, on ajoute 5,9 g de benzène sulfochlorure goutte à goutte. L'agitation est maintenue 2 h puis le mélange réactionnel est laissé 12 h au repos. La solution devient une pâte très brune. A l'éther anhydre on extrait le nitrile. Le résidu est filtré et bien lavé à l'éther. Le solvant des phases éthérées est évaporé. Le résidu est distillé : 4,5 g (66 %) : $Eb_{0,1-0,2}$ = 140-145°, F = 87° (mélange alcool-eau).

Analyse : $C_{14}H_{12}N_2$, Calc. % : C 80,74 H 5,81 N 13,45
Tr. : 80,91 5,82 13,62

- Le chlorhydrate recristallise dans l'alcool : F = 186-190° N° CT : 4553.

Analyse : $C_{14}H_{12}N_2$,HCl, Calc. % : C 68,71 H 5,35
Tr. : 68,46 5,28

DIMETHYL-2,6 PHENYL-5 NICOTHIOAMIDE (XXXVI).-

4,2 g (0,02 mole) de nicotinonitrile précèdent, sont dissous dans 25 cm^3 d'alcool absolu. A cette solution, on ajoute 45 cm^3 d'éthanol saturé d'ammoniac. Un courant de gaz sulfureux est envoyé durant 1 h barboter dans la solution alcoolique à la température ambiante. Ce mélange réactionnel est gardé 2 j dans un flacon hermétiquement bouché. L'alcool est ensuite évaporé. Il reste un résidu, formé de cristaux verdâtres, qui recristallise dans le mélange alcool-eau sous forme d'aiguilles d'un jaune pâle : 3,7 g (75 %), F = 208-209°, n° CT : 4571.

Analyse : $C_{14}H_{14}N_2S$, Calc. % : C 69,38 H 5,82 N 11,56
Tr. : 69,23 5,95 11,52

DIMETHYL-2,6 PHENYL-5 HYDRAZIDE NICOTINIQUE (XXXVII).-

On chauffe à reflux, 3 j 3,5 g de diméthyl-2,6 phényl-5 nicotinate d'éthyle dans 30 cm^3 de méthanol en présence de 3 cm^3 d'hydrazine hydratée. La solution est concentrée à sec. Le résidu est lavé à l'éther, essoré et séché. L'ester qui n'a pas réagi peut être partiellement récupéré dans la phase éthérée. On obtient I,8 g (50 %) d'un produit blanc : F = 68-70° (acétate d'éthyle), n° CT : 4569.

Analyse : $C_{I4}H_{I5}ON_3,H_2O$, Calc. % : C 64,84 H 6,6I N I6,2I
Tr. : 64,72 6,67 I6,37

L'expérience réalisée dans les mêmes conditions, mais dans l'alcool à 96 °, a donné un rendement de II %.

DERIVES DE L'ACIDE

METHYL-2 BENZYL-6 NICOTINIQUE (Tableau II)

METHYL-2 BENZYL-6 NICOTINAMIDE (XXI).-

On chauffe dans un tube scellé à II0°, durant 7 j I2 g de méthyl-2 benzyl-6 nicotinate d'éthyle en présence de 80 cm^3 de méthanol saturé à froid d'ammoniac. Par traitement habituel, on obtient 6,3 g (60%) de cristaux blancs qui recristallisent dans le mélange alcool-eau : F =I90-I93°

Analyse : $C_{I4}H_{I4}ON_2$, Calc. % : C 74,3I H 6,24 N I2,38
Tr. : 74,3I 6,23 I2,I2

- Le chlorhydrate est recristallisé dans l'éthanol, F = 2I2-2I5°, n° CT : 4580.

Analyse : $C_{I4}H_{I4}ON_2$, Calc. % : C 64,00 H 5,75
Tr. : 63,65 5,57

METHYL-2 BENZYL-6 DIETHYLNICOTINAMIDE (XXII).-

On utilise la méthode habituelle à l'anhydride phosphorique. A partir de I3,4 g d'acide méthyl-2 benzyl-6 nicotinique, de 4,8 g de diéthylamine pure, de 9,4 g d'anhydride phosphorique et 200 cm^3 de xylène anhydre, on obtient par distillation, 9,3 g (56 %) d'une huile épaisse : $Eb_{0,0I}$= I42-I44°.

Analyse : $C_{I8}H_{22}ON_2$, Calc. % : C 76,56 H 7,85 N 9,92
Tr. : 76,20 7,96 9,57

Ce produit a été essayé en physiologie, n° CT : 458I, en solution aqueuse chlorhydrique. Nous n'avons pu obtenir un chlorhydrate, ni un picrate, ni un tartrate cristallisé. Nous avons toutefois réussi a avoir un sel cristallisé avec l'acide picrolonique.

- Le picrolonate recristallise dans l'alcool à 96°, F= I60°.

Analyse : $C_{I8}H_{22}ON_2,C_{I0}H_8O_5N_4$, Calc.% : C 6I,53 H 5,53
Tr. : 6I,22 5,60

METHYL-2 BENZYL-6 NICOTINONITRILE (XXIII).-

I0,4 g de nicotinamide (XXI) sont déshydratés en présence de 8,2 g de benzène sulfochlorure et de I0 cm^3 de py-

ridine. La réaction fournit 6,7 g (70 %) de nitrile. Il recristallise dans l'alcool, F = 87-88°.
Analyse : $C_{14}H_{12}N_2$, Calc.% : C 80,74 H 5,8I N I3,45
Tr. : 80,65 5,73 I3,22

METHYL-2 BENZYL-6 NICOTHIOAMIDE (XXIV).-
Dans les mêmes conditions qu'en série diméthyl-2,6 phényl-5 nicotinique, 3,7 g de nitrile précédent sont transformés en 3,3 g (82 %) de thioamide. Il recristallise dans alcool dilué, F = I97-20I°, n° CT : 4734.
Analyse : $C_{14}H_{14}N_2S$, Calc. % ; C 69,39 H 5,82 N II,56
Tr. : 69,I4 5,80 II,26.

DERIVES DE L'ACIDE

DIMETHYL-2,6 PHENYL-5 NIPECOTINIQUE (Tableau III).

DIMETHYL-2,6 PHENYL-5 NIPECOTINATE D'ETHYLE (XXVII).-
20,5 g de diméthyl-2,6 phényl-5 nicotinate d'éthyle sont hydrogénés sous I30 kg de pression, en solution dans 100 cm^3 d'acide acetique et I50 cm^3 d'eau, en présence de 0,6 g d'oxyde de platine. L'absorption est lente. Elle n'est complète qu'au bout de 6 h. environ. Le catalyseur est filtré, et la solution est concentrée. L'huile résiduelle est alcalinifiée par de la soude 2 N, puis traitée a l'éther. La phase organique est séchée, évaporée puis distillée : $Eb_{0,I6}$ = I26-I30°. On obtient I3,5 g (65 %) d'une huile jaune pâle qui est redistillée : $Eb_{0,I}$ = II8-I20°, n_D^{27} = I,5250.
Analyse : $C_{I6}H_{23}O_2N$, Calc. % : C 73,53 H 8,87
Tr. : 73,85 8,52
- Le chlorhydrate est formé dans de l'éther anhydre par de l'éther chlorhydrique. Il recristallise dans l'alcool sous forme de cristaux blancs, F = 226-228°, n° CT : 4557.
Analyse : $C_{I6}H_{23}O_2N$,HCl, Calc. % : C 64,53 H 8,I5 N 4,70
Tr. : 64,32 7,96 4,56

TRIMETHYL-I,2,6 PHENYL-5 NIPECOTINATE D'ETHYLE (XXVIII).

Ière méthode : on hydrogène 5 h dans une bombe à hydrogèner sous I30 kg de pression, 6 g de diméthyl-2,6 phényl-5 nicotinate d'éthyle en solution dans 26 cm^3 d'acide acétique et 60 cm^3 d'eau, en présence de 0,2I g d'oxyde de platine. Le catalyseur est filtré. On remet la solution a hydrogèner 3 h. sous pression en présence de 3 cm^3 de formol à 40 % et de 0,5 g de palladium sur charbon à I0 %. Après avoir filtré le catalyseur, on concentre à sec. L'huile résiduelle refroidie est alcalinifiée par de la soude 5 N. L'amine est extraite à l'éther, puis séchée sur sulfate de sodium. Le solvant est évaporé et le résidu distillé. On recueille

ainsi 4,7 g (73 %) d'une huile jaune pâle, $Eb_{0,25-0,3}$ = I30-I35°, n_D^{26} = I,52I0.
- Le chlorhydrate recristallise dans le mélange alcool isopropylique-éther anhydre : F = 250-253°, n° CT : 4558.
Analyse : $C_{I7}H_{25}O_2N,HCl$, Calc. %: C 65,47 H 8,40 N 4,49
Tr. : 65,47 8,26 4,36

2ème méthode : on méthyle simplement le diméthyl-2,6 phényl-5 nipécotinate d'éthyle par du formol dans une bombe à hydrogènation en présence d'acide acétique, d'eau et de palladium sur charbon, comme précédemment. Le rendement est de 85 %.

ACIDE DIMETHYL-2,6 PHENYL-5 NIPECOTINIQUE (XXIX).-
3 g de diméthyl-2,6 phényl-5 nipécotinate d'éthyle sont saponifiés par une solution de I,6 g de potasse en pastilles dans 50 cm^3 d'eau, par chauffage 4 h à reflux. Par traitement habituel, après extraction du chlorhydrate de cette amine à l'alcool absolu, puis libération de sa base dans une solution d'éthylate de sodium, on isole I,8 g (70%) d'acide qui cristallise après séchage sous vide dans un dessicateur contenant de l'anhydride phosphorique : F = I58-I6I°. Il est un peu hygroscopique et il recristallise très mal dans les solvants habituels ; son picrate et son chlorhydrate sont huileux.

ACIDE TRIMETHYL-I,2,6 PHENYL-5 NIPECOTINIQUE (XXX).-
Par traitement analogue, on saponifie I8,2 g de triméthyl-I,2,6 phényl-5 nipécotinate d'éthyle par une solution de II,2 g de potasse dissous dans I50 cm^3 d'eau. On obtient I0 g (64 %) d'acide : F (brut) : I30-I32°. Il a été caractérisé par son picrate que l'on recristallise dans une grande quantité d'éthanol : paillettes jaunes, F = 249-250°.
Analyse : $C_{I5}H_{2I}O_2N,C_6H_3O_7N_3$, Calc. %: C 52,94 H 5,08
Tr. : 53,20 5,26

DIMETHYL-2,6 PHENYL-5 NIPECOTINAMIDE (XXXI).-

Ière methode : on hydrogène sous 1I0 kg de pression pendant 6 h 3,8 g de chlorhydrate de diméthyl-2,6 phényl-5 nicotinamide en solution dans 80 cm^3 de méthanol et 25 cm^3 d'eau en présence de 0,4 g d'oxyde de platine. Le catalyseur est filtré. Après concentration de la solution sous pression réduite, il reste le chlorhydrate de nipécotinamide correspondant, F = 263-266°. Ce sel est dissous dans de l'eau et la base est libérée par alcalinification avec du carbonate de potassium. Il se forme un produit blanc cristallisé, qui est essoré et lavé à l'eau : 2 g (6I %). On recristallise dans le mélange alcool-eau : F = I88-I89°, n° CT :4583.
Analyse : $C_{I4}H_{20}ON_2$, Calc. % : C 72,38 H 8,68 N I2,06
Tr. : 72,24 8,80 I2,I7

2ème méthode : par amidification de l'ester nipécotinique correspondant dans un tube scellé par du méthanol ammoniacal, on obtient après traitement habituel, une très petite quantité d'amide (5 %) : F = I87-I88°. On récupère la matière de départ. Le point de fusion mélange des produits obtenus par les 2 méthodes n'est pas abaissé.

TRIMETHYL-I,2,6 PHENYL-5 NIPECOTINAMIDE.(XXXII).-

Ière méthode : La méthylation sur l'azote de I,6 g de diméthyl-2,6 phényl-5 nipécotinamide, se réalise par hydrogénation sous II0 kg de pression durant 3 h suivant la technique déjà employée, en présence de 60 cm^3 d'acide acétique, 20 cm^3 d'eau, 3 cm^3 de formol à 40 % et 0,36 g de palladium sur charbon à I0 %. Après concentration de la solution et alcalinification, il se dépose une huile qui cristallise après refroidissement. Les cristaux sont essorés et lavés à l'eau : I,5 g (86 %) d'un produit blanc qui recristallise dans l'éthanol : F = 2I2-2I3°, n° CT : 4585.

Analyse : $C_{I5}H_{22}ON_2$, Calc.%: C 73,I3 H 9,00 N II,37
Tr. : 73,02 8,97 II,50

2ème méthode : l'amidification en tube scellé du triméthyl-I,2,6 phényl-5 nipécotinate d'éthyle par du méthanol ammoniacal, ne se fait qu'avec un rendement de I0 % dans les conditions habituelles : F = 2I2°. Le point de fusion de mélange de ces produits n'est pas abaissé.

DIMETHYL-2,6 PHENYL-5 DIMETHYLNIPECOTINAMIDE.(XXXIII, R_I = CH_3).-

Suivant la technique habituelle, on hydrogène 6 h sous I20 kg de pression, 3,5 g de chlorhydrate de diméthyl-2,6 phényl-5 diméthylnicotinamide en solution dans 80 cm^3 de méthanol et de I0 cm^3 d'eau et en présence de 0,33 g d'oxyde de platine. Après filtration du catalyseur, alcalinification par de la soude 3 N et extraction à l'éther, il reste après évaporation du solvant 2,6 g (84 %) d'une huile jaune. Le chlorhydrate est hygroscopique.
L'amine a été caractérisée par son picrate que l'on recristallise dans de l'éthanol : F = 205-206°.

Analyse : $C_{I6}H_{24}ON_2, C_6H_3O_7N_3$, Calc. %: C 53,98 H 5,56 N I4,3I
Tr. : 53,70 5,56 I4,30

Nous avons fait un fumarate pour les essais de physiologie: F = 230°, n° CT : 459I.

TRIMETHYL-I,2,6 PHENYL-5 DIMETHYLNIPECOTINAMIDE (XXXIV, R_I= CH_3).-

Ière méthode : on effectue la méthylation par hydrogénation, comme ci-dessus, de 2,6 g de diméthyl-2,6 phényl-5 diméthylnipécotinamide en solution (20 cm^3 d'acide acétique et 3,4 cm^3 d'eau) en présence de 3,4 cm^3 de formol et de 0,35g de palladium sur charbon à I0 %. On isole 0,85 g (30 %) de produit cristallisé blanc : F = I53°, n° CT : 4592.

2ème méthode : par la technique habituelle à l'anhydride phosphorique, on transforme 2,5 g d'acide triméthyl-I,2,6 phényl-5 nipécotinique en 0,8 g (30 %) de diméthylnipécotinamide correspondant en présence de 6 g de diméthylamine en solution benzénique à 33 % et de 2,8 g d'anhydride phosphorique. On recristallise dans l'éther anhydre : aiguilles blanches, F = I53-I54°.

Analyse : $C_{I7}H_{26}ON_2$, Calc. % : C 74,4I H 9,55 N I0,2I
Tr. : 74,45 9,30 I0,45

Par l'épreuve du point de fusion mélange, on a vérifié que les produits obtenus par les deux méthodes étaient identiques.

DIMETHYL-2,6 PHENYL-5 DIETHYLNIPECOTINAMIDE (XXXIII, $R_I = C_2H_5$)

Ière méthode : par hydrogénation suivant la technique ci-dessus, de 3,2 g de chlorhydrate de diméthyl-2,6 phényl-5 diéthylnicotinamide dans 50 cm^3 de méthanol, en présence de 0,38 g d'oxyde de platine, on recueille 2,6 g d'une huile claire, épaisse, que l'on purifie par chromatographie.

- Le picrate recristallise dans l'éthanol : F = 202-203°.

Analyse : $C_{18}H_{28}ON_2, C_6H_3O_7N_3$, Calc.%: C 55,69 H 6,04 N I3,53
Tr. : 55,94 6,09 I3,33

- Le fumarate recristallise dans l'alcool : F=240-243°, n° CT : 4586.

Analyse : $C_{18}H_{28}ON_2, C_4H_4O_4$, Calc.%: C 65,32 H 7,97
Tr. : 65,23 8,0I

2ème méthode : par la méthode à l'anhydride phosphorique dans le xylène, on amidifie 5,5g d'acide diméthyl-2,6 phényl-5 nipécotinique. On obtient 2,9 g d'huile que l'on n'a pu isoler pure, pour analyse après distillation (décomposition partielle) et chromatographie. Toutefois, elle donne un picrate identique au précédent.

TRIMETHYL-I,2,6 PHENYL-5 DIETHYLNIPECOTINAMIDE (XXXIV, $R_I = C_2H_5$).-

Ière méthode : le diméthyl-2,6 phényl-5 diéthylnipécotinamide est méthylé dans les conditions habituelles.

2ème méthode : par la méthode à l'anhydride phosphorique, on amidifie 5 g d'acide triméthyl-I,2,6 phényl-5 nipécotinique. On obtient 2,8 g d'huile (50 %) qui est distillée : $Eb_{0,01-0,02}$ = I55-I65° (décomposition partielle) puis purifiée par chromatographie, n° CT : 4587.

Analyse : $C_{I9}H_{30}ON_2$, Calc. % : C 75,45 H I0,00 N 9,26
Tr. : 75,69 I0,05 8,96

Elle donne un picrate ayant le même point de fusion (I70-I73°) que celui obtenu par méthylation.

TABLEAU I

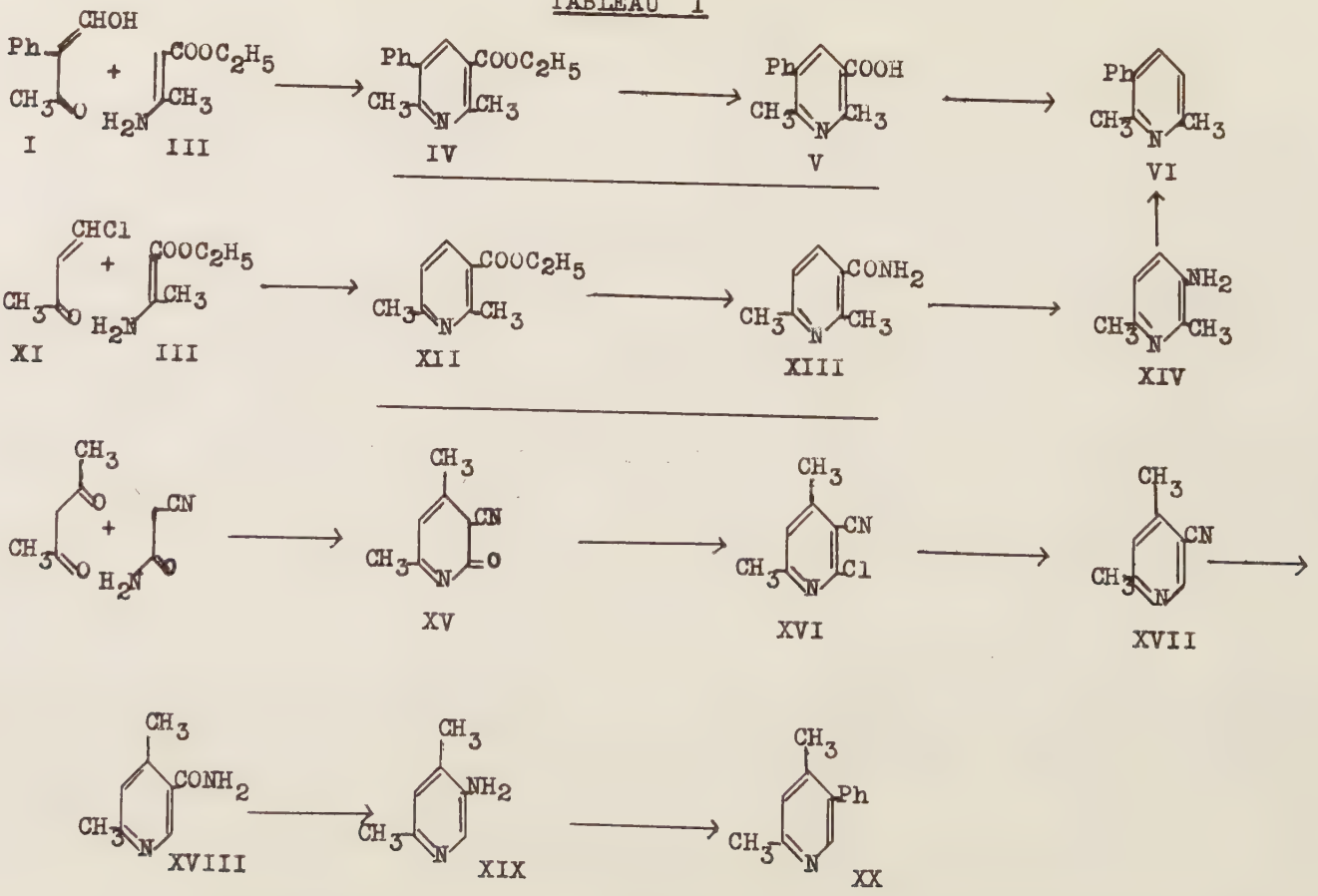


TABLEAU II

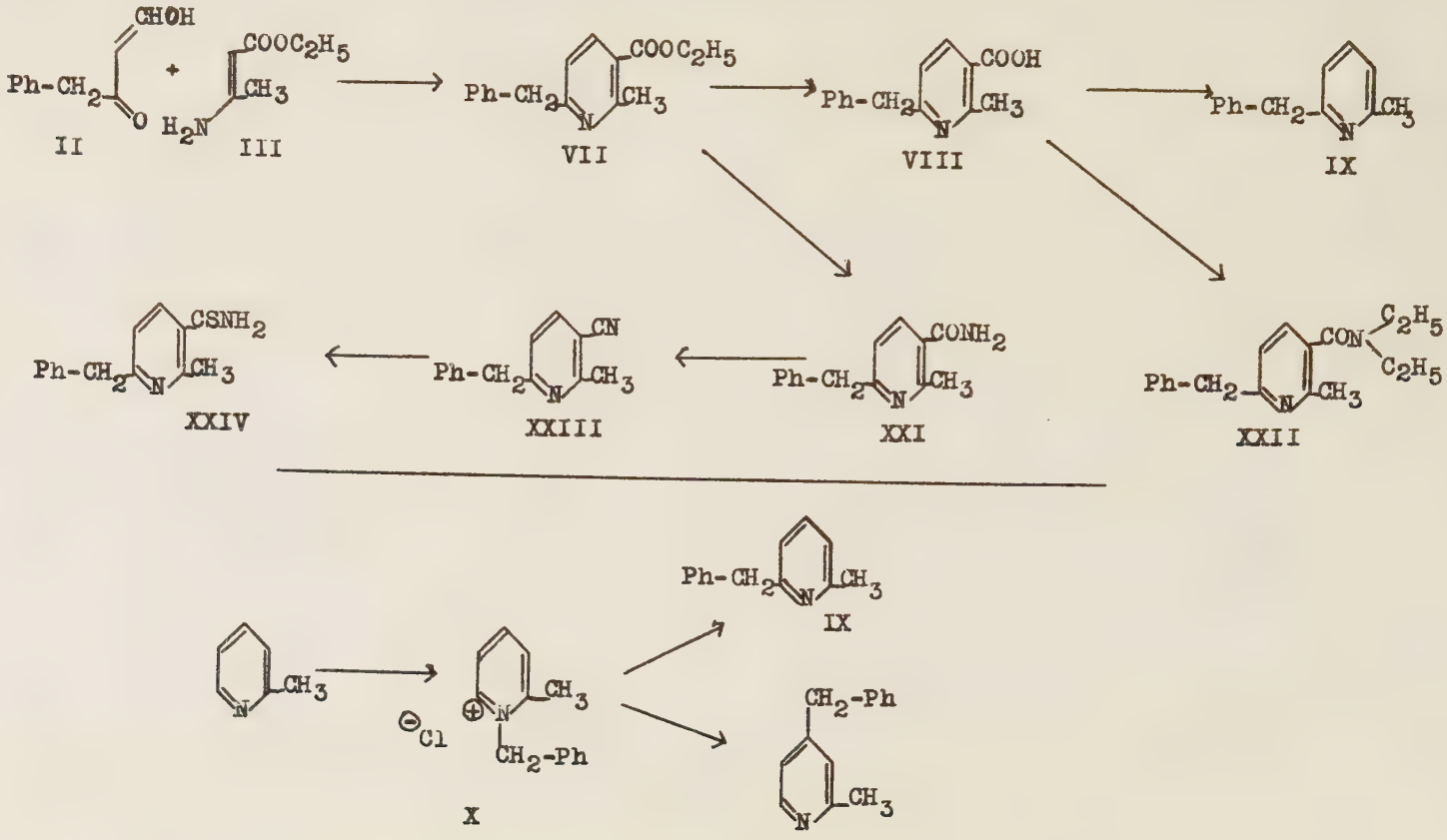
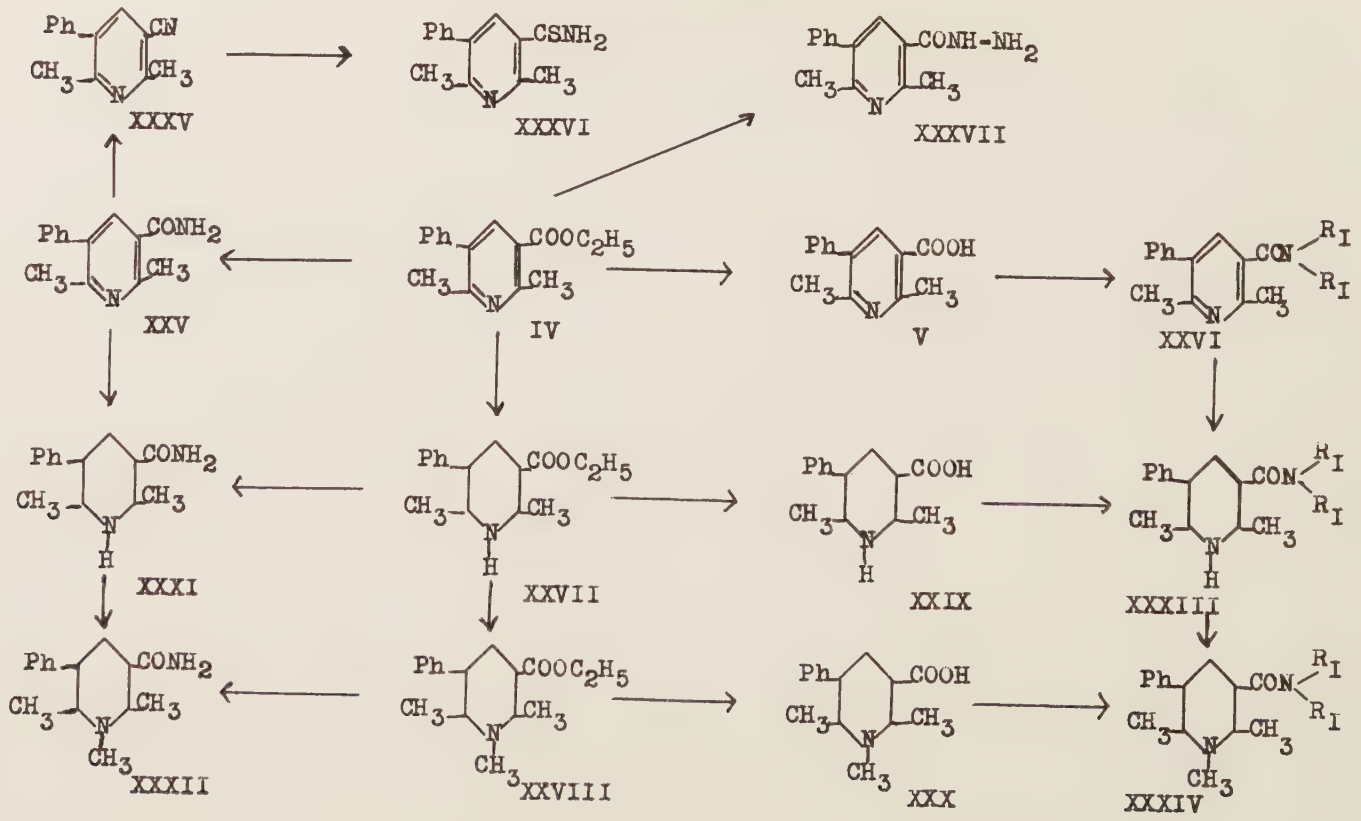

CHOH
COOC2H5
Ph-CH2
CH3
O
H2N
II
III
VII
VIII
IX
XXIV
XXIII
XXI
XXII
CSNH2
CN
CONH2
CON
C2H5
X
Cl
CH2-Ph

TABLEAU III


XXXV
XXXVI
XXXVII
XXV
IV
V
XXVI
XXXI
XXVII
XXIX
XXXIII
XXXII
XXVIII
XXX
XXXIV

B I B L I O G R A P H I E

---

1 - E. KNOVENAGEL et A. FRIES, Chem. Ber., 1898, 31, 761.
2 - O. MUMM et E. GOTTSCHALDT, Chem. Ber., 1922, 55, 2064.
3 - S. BASU, J. indian Chem. Soc., 1935, 12, 289.
4 - E. SPATH et G. BURGER, Monatsh. Chem., 1928, 49, 265.
5 - P. RABE, Chem. Ber., 1912, 45, 2163.
6 - L.M. ROCH, Ann. Chim., 1961, 6, 125.
7 - L.M. ROCH, C.R. Acad. Sci., 1945, 220, 322.
8 - G.N. WALKER, J. org. Chem., 1958, 23, 37.
9 - G.N. WALKER et B. WEAVER, J. org. Chem., 1961, 26, 4449.
10 - K. AUVERS et H. LUDWIG, Lieb. Ann. Chem., 1936, 526, 130.
11 - S.A. GLICKMAN et A.C. COPE, J. amer. chem. Soc., 1945, 67, 1017.
12 - E. BENARY et H. PSILLE, Chem. Ber., 1924, 57, 828.
13 - P. BAUMGARTEN et A. DORNOW, Chem. Ber., 1939, 72, 563.
14 - C.P. FARLEY et E. ELIEL, J. Amer. chem. Soc., 1956, 78, 3481.
15 - A. LADENBURG, Chem. Ber., 1883, 16, 1408.
16 - J. BRAUN et J. NELLES, Chem. Ber., 1937, 70, 1773.
17 - A. BALABAN, C. NENITZESCU, M. GAVAT et G. MATEESCU, J. chem. Soc., 1961, 3566.
18 - N. KOCHETKOM, A. GONSALES et A. NESMEYANOW, Dokl. Akad. Nauk S.S.S.R., 1951, 79, 609 ; Chem. Abstr. 1955, 49, 15894 b.
19 - Organic Syntheses, Vol. 30, p 3.
20 - H.M. VAN WAGTENDONK et J.P. WIBAUT, Rev. Trav. Chim. Pays-Bas, 1942, 61, 728.
21 - R. MARIELLA et J. LEECH, J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 332.
22 - E. TITTENSOR et D. WIBBERLEY, J. chem. Soc. 1958, 3161.
23 - A. GALAT, J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 3945.
24 - J.I.G. CADOGAN, J. chem. Soc., 1962, 4257.
25 - N.A. NELSON et G.A. MORTIMER, J. org. Chem., 1957, 22, 1152.
26 - R.A. BOISSONNAS, Helv. Chim. Acta, 1951, 34, 874.
27 - S.K. SAHA, J. indian, chem. Soc., 1956, 19, 165.
28 - C.R. STEPLENS, E. BIANCO et F. PILGRIM, J. amer. Soc., 1955, 77, 1701.
29 - V.P. KARRER et J. SKUKRI, Helv. Chim. Acta, 1945, 28, 820.
30 - H. FOX et J. GIBAS, J. org. Chem., 1952, 17, 1654.
31 - R.F. FELKAMP, J.A. FAUST et A.J. CUSHMAN, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 3831.
32 - N. SPERBER, M. SHERLOCK, D. PAPA et D. KENDER, J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 704.
33 - A.P. SWAIN et S.K. NAEGELE, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 5253.

34 - W.E. PARHAM et J.L. BLEASDALE, J. amer. chem. Soc., I950, 72, 3843.
35 - W. CIUSA, Gazz. chim. ital., I956, 86, 669.
36 - M. JULIA, Thèse, Paris I950.
37 - A. NESMEYANOW et N. KOCHETKOW, Dokl. Akad. Nauk S.S.S.R I95I, 77, 65, Chem. Abstr. I952, 46, 498 b.
38 - M. PROTIVA, J. JILEK, J. VEJDELEK et O. EXMER, Chem. Listy, I952, 46, 55I ; Chem. Abstr. I954, 48, 27I0 g.
39 - K. WALLENFELS et H. SCHULY, Ann. Chem., I959, 62I, 2I5.
40 - S. FURUKAWA, J. pharm. Soc. Japan, I956, 76, 900 ; Chem. Abstr. I957, 5I, 2770 c.
4I - A. VOGEL, Pratical Organic Chemistry, p 306.
42 - Organic reactions, Vol. II, p 25I.
43 - R. KUHN et J. MICHEL, Chem. Ber., I938, 7I, II26.

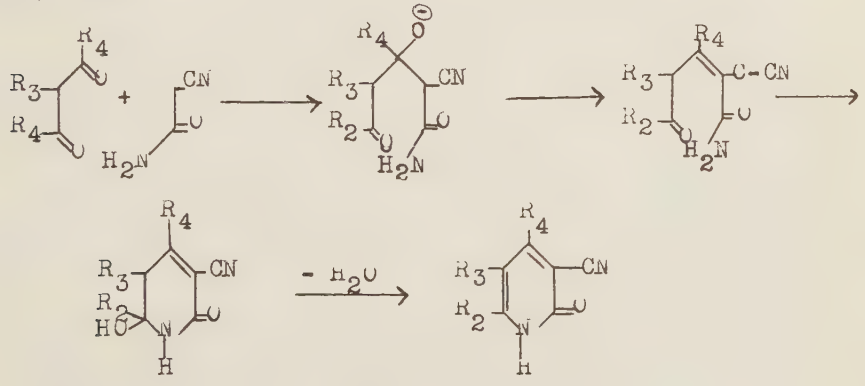
C H A P I T R E II

PARTIE THEORIQUE.

DERIVES DE L'ACIDE PHENYL-5 METHYL-6 NICOTINIQUE.

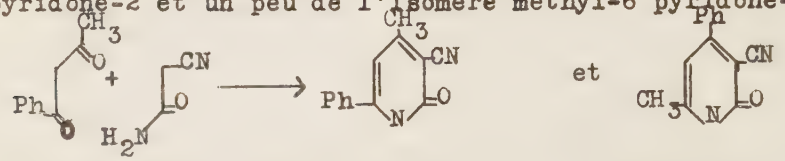
Dans le but d'étudier l'influence du groupement méthyle en position 2 du diméthyl-2,6 phényl-5 nicotinique (Chapitre I) en pharmacologie, nous avons synthétisé le phényl-5 méthyl-6 nicotinique (VII) (Tableau I).
La condensation de la phényl-1 hydroxyméthylène-1 propanone-2 (1) donne avec le cyanoacétamide, l'hydroxy-2 phényl-5 méthyl-6 nicotinonitrile (III) et avec le cyanoacétate d'éthyle, l'hydroxy-2 phényl-5 methyl-6 nicotinate de méthyle (II). Par hydrolyse du nitrile et de l'ester correspondant a ces 2 composés, on obtient le même acide (IV). La chloruration des pyridones (II) et (IV) puis leur réduction conduisent enfin au phényl-5 méthyl-6 nicotinique (VII). Nous allons décrire chacune de ces étapes (Tableau I).

La condensation d'un composé dicarbonyle-1,3 avec le cyanoacétamide est certainement la synthèse la plus communément employée pour la formation de composés pyridiniques. On opère dans des conditions douces avec de bons rendements. La pipéridine ou la diéthylamine est généralement utilisée comme catalyseur en milieu alcoolique.
Le mécanisme admis peut être représenté par le schéma suivant :



Les cétoaldéhydes donnent un bon rendement en présence de pipéridine (1, 2, 3). Le groupement aldéhyde occupe généralement la position 4 dans le cycle. Il est toutefois important de vérifier la structure du composé obtenu.

BASU (4) a montré que la benzoylacétone donnait la méthyl-4 pyridone-2 et un peu de l'isomère méthyl-6 pyridone-2 :



En remplaçant le cyanoacétamide par le cyanoacétate d'éthyle , la formation de pyridones, dans les mêmes conditions, est possible (5).

Le cétoaldéhyde employé dans notre condensation est la phényl-1 hydroxyméthylène-1 propanone-2 (I) dont la préparation est commentée longuement dans le chapitre précédent. Le compose formylé préparé par WALKER (6,7) est probablement un mélange des 2 isomères. Cela explique les mauvais rendements réalisés dans ses condensations :

- avec le cyanoacétamide, il a 9 % d'hydroxy-2 phényl-5 méthyl-6 nicotinonitrile (III).
- avec le cyanoacétate d'éthyle, il a 17 à 25 % d'hydroxy-2 phényl-5 méthyl-6 nicotinate d'éthyle (II).

La réaction ayant lieu en milieu méthanolique, il y a transestérification. Cela est très courant dans cette série. Il est donc important, si on veut empêcher ce phénomène, d'utiliser pour les recristallisations, le même alcool que celui de l'ester.

Le dérivé formylé ramifié préparé selon ROCH (8) nous a donné par contre, en utilisant presque le même mode opératoire que WALKER :

- avec le cyanoacétamide : 50 % de (III).
- avec le cyanoacétate d'éthyle : 64 % de (II).

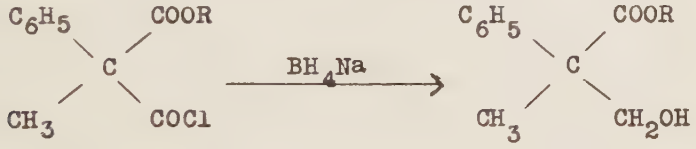
Il est toutefois important de noter que la condensation du dérivé linéaire avec les dérivés de l'acide cyanoacétique ne permet pas d'isoler de composés cristallisés selon la technique déjà utilisée.

L'hydrolyse en milieu chlorhydrique de II et de III conduit au même acide IV. La transformation de cet acide pyridone-2 en chlorure d'acide chloro-2 pyridinique, s'effectue en présence de pentachlorure et d'oxychlorure de phosphore. Le chlorure d'acide chloré brut est versé doucement dans de l'éthanol ou du méthanol pour donner respectivement le chloro-2 phényl-5 méthyl-6 nicotinate d'éthyle (V, $R_2 = C_2H_5$) ou de methyle ($R_2 = CH_3$).
Ce dernier composé (V) peut s'obtenir directement (85 %) par chloruration à l'oxychlorure de phosphore de l'hydroxy-2 méthyl-6 phényl-5 nicotinate de méthyle (II), en tube scellé à 150°. A ébullition, les rendements sont nettement moins bons (20-35%).
Ces composés obtenus sous forme d'huile par WALKER (7) ont pu être isolés par distillation et cristallisent. Leurs réductions catalytiques en présence de palladium, conduisent enfin au phényl-5 méthyl-6 nicotinate d'éthyle (VII, $R_2 = C_2H_5$) et de méthyle ($R_2 = CH_3$). Ces esters distillent et cristallisent.
La saponification de ces esters donne l'acide (VII , $R_2 = H$) qui se décarboxyle en méthyl-2 phényl-3 pyridine (VIII) dont la structure a été vérifiée.

Nous avons préparé un échantillon authentique de la méthyl-2 phényl-3 pyridine par phénylation de la méthyl-2 amino-3 pyridine (XII) (Tableau I).
BOHLMANN et RAHTZ (9) ont montré que la condensation de l'aldéhyde propargylique et de l'aminocrotonate d'éthyle donnait le méthyl-2 nicotinate d'éthyle (X).
En procédant de la même façon que pour le diméthyl-2,6 nicotinate d'éthyle (Chapitre I), c'est-à-dire par amidification (XI) dégradation d'HOFMANN (XII) et phénylation (VIII), on obtient la méthyl-2 phényl-3 pyridine authentique. Le picrate de ce produit est identique au même composé obtenu par décarboxylation de l'acide nicotinique ci-dessus. Le point de fusion du mélange n'est pas abaissé avec le picrate du produit d'aromatisation de la méthyl-2 phényl-3 pipéridine préparé dans notre laboratoire (10).

La condensation de la phényl-1 hydroxyméthylène-1 propanone-2 avec les dérivés de l'acide cyanoacétique conduit donc bien à l'acide phényl-5 méthyl-6 nicotinique.

Tous les composés et en particulier les amides, sont obtenus de la même manière qu'en série diméthyl nicotinique. En plus, on a réduit l'ester nicotinique en alcool correspondant (XIV) par $AlLiH_4$. Le même résultat est possible par réduction du chloro-2 phényl-5 méthyl-6 nicotinate d'éthyle (V) au borohydure de sodium en chloro-2 hydroxyméthyl-3 phényl-5 méthyl-6 (XIII), puis par déchloruration de ce dernier.
Le borohydure de sodium ne réduit pas toujours la fonction ester. C'est ainsi que VECCHI et MELONE (11), dans l'exemple ci-dessus, transforment seulement en alcool le chlorure d'acide.



CHAPITRE II

PARTIE EXPERIMENTALE.

ACIDE PHENYL-5 METHYL-6 NICOTINIQUE.

HYDROXY-2 PHENYL-5 METHYL-6 NICOTINATE DE METHYLE (II).-

On dissout 108 g (0,66 mole) d'hydroxyméthylène-1 phényl-1 propanone-2 (I) dans 500 cm^3 de méthanol. A cette solution bien agitée, on ajoute doucement 72 g (0,66 mole) de cyanoacétate d'éthyle (12), puis 63 cm^3 de pipéridine dissous dans 100 cm^3 de méthanol. La température du milieu réactionnel est de 40° à la fin de l'addition des réactifs. On chauffe 25 mn à reflux ; après refroidissement à 10°, on introduit lentement 126 cm^3 d'acide acétique. Au bout de 1 h., la solution est concentrée aux 2/3 environ. En refroidissant, un précipité important se dépose. Il est essoré et lavé avec un peu de méthanol. On obtient ainsi des cristaux blancs. On chauffe les eaux mères 15 mn à reflux et on refait le même traitement. Cette opération est répétée généralement 5 à 6 fois et on a obtenu au cours de cette réaction 102 g (64 %). Le produit recristallise dans le méthanol : F : 228-230°.

Analyse : $C_{14}H_{13}O_3N$, Calc. % : C 69,12 H 5,39 N 5,76
Tr. : 69,47 5,50 5,63

Spectre U.V. : λ = 251 mμ ($\log \varepsilon$ = 4,26); λ = 347 mμ ($\log \varepsilon$ = 4,03).

WALKER (7) obtient avec un rendement de 22 %, un produit qui a le même spectre et le même point de fusion (F = 230-232°).

HYDROXY-2 PHENYL-5 METHYL-6 NICOTINONITRILE (III).

A une solution bien agitée d'hydroxyméthylène-1 phényl-1 propanone-2, 8 g (0,049 mole) et de 4,1 g (0,049 mole) de cyanoacétamide, dissous dans 110 cm^3 de méthanol, on ajoute 6 cm^3 de pipéridine, puis, au bout d'une heure, 6 cm^3 d'acide acétique. Après 24 h on essore et on lave par du méthanol les cristaux déposés. Les eaux mères ont été plusieurs fois concentrées et les précipités formés, essorés et lavés avec un peu de MeOH. On a ainsi obtenu 5,1 g (50 %) d'un produit qui fond avec décomposition vers 290° mais qui, recristallisé dans du méthanol, a un point de fusion plus élevé : F = 295-297°.

Spectre U.V. : λ = 248 mμ ($\log \varepsilon$ = 4,19); λ = 343 mμ ($\log \varepsilon$ = 3,99).

WALKER (7) obtient en 12 j , avec un rendement de 9 %, un

produit qui a le même spectre et le même point de fusion.

ACIDE HYDROXY-2 PHENYL-5 METHYL-6 NICOTINIQUE (IV).

a - Hydrolyse de l'hydroxy-2 phényl-5 méthyl-6 nicotinate de méthyle :
Un mélange de 70 g d'ester et de 1000 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré est chauffé 3 h à reflux. Vers la fin de cette période, l'acide précipite. La solution est refroidie et les cristaux formés sont essorés. Le précipité est lavé abondamment a l'eau, puis séché. On obtient 57,6g (88 %) de produit blanc, F = 260-262° que l'on recristallise dans le méthanol : F = 262-265°.
Analyse : $C_{13}H_{11}O_3N$, Calc. % : C 68,11 H 4,84 N 6,11
Tr. : 68,29 4,77 6,24
Spectre U.V. : λ= 248 mμ (logε = 3,98); λ= 345 mμ (logε = 3,69).
WALKER (7) obtient un spectre U.V. différent pour le 2ème maximum : $\lambda \simeq$ 246 mμ , logε = 4,05 et λ = 303 mμ, logε = 3,80 et F = 267-270°.

b - Hydrolyse de l'hydroxy-2 phényl-5 méthyl-6 nicotinonitrile :
Par traitement identique, on hydrolyse 1,05 g de cyanopyridone en présende de 35 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré. On obtient ainsi 1 g (88 %) d'acide identique à celui obtenu ci-dessus : F = 263-265°.

CHLORURATION.-

a - Chloro-2 phényl-5 méthyl-6 nicotinate d'éthyle (V, R_2= C_2H_5).
12,8 g d'acide (IV), 100 cm^3 d'oxychlorure de phosphore et 20 g de pentachlorure de phosphore sont chauffés 2 h à reflux. Pour de plus grandes quantités, on a constaté qu'il fallait chauffer plus longtemps pour avoir un même rendement (3 à 4 heures). L'excès d'oxychlorure est chassé sous vide et il reste une huile noire qui est le chloro-2 chlorure d'acide nicotinique. Ce résidu est versé prudemment dans 350 cm^3 d'éthanol, car la réaction est violente. La solution alcoolique est laissée une nuit au repos. Le solvant est ensuite évaporé. On ajoute de l'eau et on extrait a l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, puis avec une solution de carbonate de potassium, et de nouveau à l'eau. On sèche et on évapore le solvant. L'huile résiduelle marron est distillée : $Eb_{0,3}$ = 156-160°. On obtient 9,5g (62 %) d'un produit blanc qui cristallise dans l'éther de pétrole : F = 42-43°.
Analyse : $C_{15}H_{14}O_2NCl$, Calc. % : C 65,34 H 5,12 N 5,05
Tr. : 65,60 5,06 4,92
La manipulation refaite sur 50 g de pyridone carboxylique a été réalisée avec 75 % de rendement.
WALKER (7) a utilisé l'huile brute sans purification, et n'obtient pas de produit cristallisé.

b - Chloro-2 phényl-5 méthyl-6 nicotinate de méthyle (V, R_2 = CH_3).-

1ère méthode : 53 g d'acide hydroxy-2 phényl-5 méthyl-6 nicotinique, 30 cm^3 d'oxychlorure de phosphore et 60 g de pentachlorure de phosphore, sont traités comme ci-dessus, mais l'huile résiduelle obtenue est versée dans du méthanol. Par distillation : $Eb_{0,2}$ = I47-I48°, on obtient 43 g (75 %) d'une huile qui cristallise par refroidissement. Elle recristallise dans l'éther de pétrole (35-70°) :F = 49° n° CT : 4624.

Analyse : $C_{I4}H_{I2}O_2NCl$, Calc. % : C 64,25 H 4,63
Tr. : 64,48 4,94

2ème méthode : On chauffe 12 h en tube scellé (150°), 30g de (II) en présence de 70 cm^3 d'oxychlorure de phosphore. On concentre sous vide. On alcalinifie au bicarbonate de sodium, extrait à l'éther, lave à l'eau puis distille (85 %).

c - Chloro-2 phényl-5 méthyl-6 nicotinonitrile (VI).
On chauffe 3 h à reflux, 8 g de cyano-3 phényl-5 méthyl-6 pyridone-2 avec 60 cm^3 d'oxychlorure de phosphore et I5 g de pentachlorure de phosphore. Après traitement, le résidu est recristallisé dans du méthanol et on obtient 4,3 g (50%) F = I28-I30°.

Analyse : $C_{I3}H_9N_2Cl$, Calc. % : C 68,27 H 3,97 N I2,25
Tr. : 68,25 4,04 I2,04

PHENYL-5 METHYL-6 NICOTINATE D'ETHYLE (VII, R_2 = C_2H_5).-
23,6 g de chloro-2 phényl-5 méthyl-6 nicotinate d'éthyle sont hydrogénés à pression ordinaire et à température ambiante dans une solution alcoolique (400 cm^3 d'éthanol et 35 cm^3 d'eau) à l'aide de I g de palladium sur charbon à I0 %. L'absorption est rapide au début puis très lente. La quantité théorique d'hydrogène est absorbée en I5 h. Le catalyseur est essoré et le solvant chassé sous pression réduite. Un produit blanc cristallise alors : c'est le chlorhydrate de l'ester nicotinique. On le dissout dans l'eau et on alcalinifie par CO_3K_2 . L'ester est extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée puis concentrée. L'huile résiduelle est distillée : $Eb_{0,1}$=I35-I38°. Elle cristallise (éther de pétrole): F = 58-59°. On recueille I7 g (82%). WALKER obtient une huile.

Analyse : $C_{I5}H_{I5}O_2N$, Calc. % : C 74,66 H 6,27
Tr. : 74,85 6,26

- Le chlorhydrate est recristallisé dans l'éthanol-éther : F = II8-I22°, n° CT : 4559.

Analyse : $C_{I5}H_{I5}O_2N$,HCl, Calc. % : C 64,86 H 5,80
Tr. : 64,73 5,65

- Le picrate est recristallisé dans l'alcool : F = I40-I42°, Litt. (27) = I47-I48,5°.

Analyse : $C_{I5}H_{I5}O_2N$,$C_6H_3O_6N_3$, Calc.%: C 53,62 H 3,86 N II,9I
Tr. : 53,90 3,9I II,64

- Iodométhylate : 5 g d'ester (0,02 mole) et II,4 g (0,08 mole) d'iodure de méthyle sont chauffés à reflux dans 70 cm^3 de méthanol pendant 20 h. Par évaporation du solvant, on obtient des cristaux jaunes qui sont essorés et

lavés à l'éther anhydre. On recristallise 2 fois dans de l'éthanol et on obtient 6,9 g (87 %) : F = 218-221°, n° CT : 4560.

Analyse : $C_{16}H_{18}O_2NI$, Calc. % : C 50,14 H 4,73
Tr. : 49,97 4,71

PHENYL-5 METHYL-6 NICOTINATE DE METHYLE (VII, $R_2 = CH_3$).

Par hydrogenation catalytique à l'aide de 1 g de palladium sur charbon à 10 %, de 12,6 g de chloro-2 phényl-5 méthyl-6 nicotinate de méthyle dans 250 cm^3 de methanol et 20 cm^3 d'eau, dans les mêmes conditions que ci-dessus, on obtient 9,4 g (87 %) de produit distillé : $Eb_{0,01} = 113-115°$ qui cristallise (éther de pétrole 30-70°), F = 65-66°.

Analyse : $C_{14}H_{13}O_2N$, Calc. % : C 73,99 H 5,77
Tr. : 73,76 5,86

- Iodométhylate : par chauffage à reflux de 8,3 g d'ester méthylique avec 14,2 g d'iodure de méthyle dans 100 cm^3 de méthanol, on obtient 10,5 g (81 %) de cristaux jaunes après traitement habituel.

Un échantillon recristallisé 2 fois dans de l'éthanol subit une transestérification. Le produit ainsi obtenu a même point de fusion et même analyse que l'iodométhylate du nicotinate d'éthyle ci-dessus. Mais, recristallisé dans du méthanol, la fonction ester n'est pas modifiée : F = 225-230° (décomposition), n° CT : 4561.

Analyse : $C_{15}H_{16}O_2NI$, Calc. % : C 48,79 H 4,36
Tr. : 48,82 4,53

- Le chlorhydrate est recristallisé dans le mélange méthanol-éther : F = 111-115°.

Analyse : $C_{14}H_{13}O_2N,HCl$, Calc. % : C 63,76 H 5,35 N 5,31
Tr. : 63,89 5,40 5,08

ACIDE PHENYL-5 METHYL-6 NICOTINIQUE (VII, $R_2 = H$).-

On chauffe à reflux 3 h, 15 g de phényl-5 méthyl-2 nicotinate d'éthyle dans 250 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré. La solution bien refroidie est lentement alcalinifiée par de la soude concentrée, jusqu'à neutralité. Un précipité blanc se forme. Il est essoré, lavé à l'eau et séché : 12 g (91 %).

La saponification, dans les mêmes conditions, de l'ester méthylique donne le même produit. On recristallise dans l'éthanol, F = 198-201°.

Analyse : $C_{13}H_{11}O_2N$, Calc. % : C 73,22 H 5,20
Tr. : 72,90 5,54

- Le chlorhydrate est recristallisé dans l'alcool, F = 200-203°, n° CT : 4562.

Analyse : $C_{13}H_{11}O_2N,HCl$, Calc. % : C 62,52 H 4,84
Tr. : 62,76 4,96

METHYL-2 PHENYL-3 PYRIDINE (VIII) par décarboxylation de l'acide nicotinique correspondant.-

Un mélange intime de 1,05 g d'acide ci-dessus et de 1,2 g de chaux sodée, est chauffé 1 h entre 380 et 350°. Par extraction sous pression réduite, on recueille 0,45 g (57 %) d'une huile qui a été caractérisée par son picrate (éthanol) : F = 130-133°.

DETERMINATION DE STRUCTURES

METHYL-2 PHENYL-3 PYRIDINE AUTHENTIQUE par phénylation (Tableau I).

METHYL-2 NICOTINATE D'ETHYLE (X).-
Il a été préparé par la technique de BOHLMANN et RAHTZ (9) par la condensation de l'aldéhyde propargylique (I3) et de l'aminocrotonate d'éthyle (I4). On isole le produit partiellement cyclisé (IX) : F = I30-I3I°, Litt.(9) F = I32°. La cyclisation est complétement réalisée par chauffage de (IX) à I30° sous I50 mm, pendant 30 mn. On obtient une huile (78 %) : Eb_{I2} = I04-I05°, Litt. (9) : $Eb_{0,I}$ = 55-60° et Litt. (I5) : Eb_{I2} = I05°.
- Le picrate fond à I46°, Litt.(9) : F = I47°.
- L'iodométhylate est préparé par chauffage à reflux dans l'éthanol de l'ester (0,I5 mole) et de l'iodure de méthyle (0,5 mole). On obtient des cristaux jaunes (80 %) qui recristallisent dans le mélange alcool-éther, F=I03-I04°
Analyse : $C_{I0}H_{I4}ON_2I$, Calc % : C 39,09 H 4,59
Tr. : 39,I9 4,8I

METHYL-2 NICOTINAMIDE (XI).-
Par la méthode au tube scellé dans le méthanol ammoniacal, on obtient à partir de 30,I g d'ester ci-dessus, I9,6g (77 %) d'amide : cristaux blancs, F = I56-I57°, Litt. (I6): F = I58°.
- Le picrate fond à I80-I8I°, Litt. (I6) : F = I80-I8I°.

METHYL-2 AMINO-3 PYRIDINE (XII).-
La dégradation d'HOFMANN (I7) de I3,6 g d'amide a donné, suivant la technique habituelle, 7,5 g (70 %) d'amino-3 pyridine. Cette amine est cristallisée : F = II4-II5°, Litt. (I8) : F = II5-II6°.
- Le picrate fond à 233-234°, Litt. (I8) : F = 234°.

METHYL-2 PHENYL-3 PYRIDINE (VIII).-

a - Méthyl-2 acétamido-3 pyridine : 7,5 g d'aminopyridine sont dissous dans 40 cm^3 d'anhydride acétique. Après traitement identique à la diméthyl-2,6 acétamido-3 pyridine, on obtient II g (F = 85-86°) de dérivé acétylé.

b - Phénylation (I9) : elle est réalisée (7 %) en présence de chlorure de nitrosyle dans les mêmes conditions que pour la diméthyl-2,6 phényl-3 pyridine.
- Le picrate recristallise dans l'éthanol : F = I30-I33°.
Analyse : $C_{I2}H_{II}ON_3$, $C_6H_3O_7N_3$, Calc.%: C 54,27 H 3,54 N I4,07
Tr. : 54,62 3,75 I4,25
Le point de fusion du mélange du picrate de cet échantillon authentique, avec celui du méthyl-2 phényl-3 pyridine, n'est pas abaissé.

DERIVES DE L'ACIDE

PHENYL-5 METHYL-6 NICOTINIQUE (Tableau II)

PHENYL-5 METHYL-6 NICOTINAMIDE (XV).-

L'amidification de 9,7 g de phényl-5 méthyl-6 nicotinate d'éthyle en présence de 80 cm^3 de méthanol saturé a froid d'ammoniac, a été réalisée : 6,6 g (78 %) dans les conditions habituelles. Il recristallise dans de l'alcool: F = 205-206°.

Analyse : $C_{13}H_{12}ON_2$, Calc. % : C 73,56 H 5,70 N I3,20
Tr. : 73,48 5,75 I3,30

- Chlorhydrate : l'amine est dissoute dans de l'éthanol et on précipite le sel par de l'éther chlorhydrique. Les cristaux blancs ainsi obtenus sont recristallisés dans de l'alcool éthylique : F = 228-23I°, n° CT : 4565.

Analyse : $C_{13}H_{12}ON_2$,HCl, Calc. % : C 62,77 H 5,26
Tr. : 62,55 5,I3

PHENYL-5 METHYL-6 DIMETHYLNICOTINAMIDE (XVI, $R_I = CH_3$).-

18,6 g d'acide phényl-5 méthyl-6 nicotinique, 270 g de diméthylamine en solution benzénique à 33 % et 24 g d'anhydride phosphorique (20), par traitement habituel donnent : I6 g (77 %) de produit distillé : $Eb_{0,05-0,07}$ = I80-I86°, qui cristallise. Il recristallise en aiguilles blanches dans l'éther de pétrole (30-70) : F = I02-I03°.

Analyse : $C_{I5}H_{I6}ON_2$, Calc. % : C 74,97 H 6,7I N II,66
Tr. : 74,65 6,66 II,64

- Le chlorhydrate : F = I40-I42° (alcool-éther anhydre) est légèrement hygroscopique, n° CT : 4590.

De nombreux essais ont été nécessaires pour obtenir un bon rendement. Les quantités de diméthylamine ont dû être considérablement augmentées.

PHENYL-5 METHYL-6 DIETHYL NICOTINAMIDE (XVI, $R_I = C_2H_5$).-

8 g d'acide phényl-5 méthyl-6 nicotinique, 6 g de diéthylamine, I2 g d'anhydride phosphorique et 200 cm^3 de xylène, traités suivant la technique déjà employée, donnent 8 g d'huile noire. Ce liquide résiduel distillé, donne 7 g (70 %) d'une huile jaune clair très visqueuse : $Eb_{0,08}$ = I64-I65°.

- Le chlorhydrate est légèrement hygroscopique, n° CT :4566.
- Le picrate recristallise dans l'éthanol : F = I47-I49°.

Analyse :$C_{I7}H_{20}ON_2$,$C_6H_3O_7N_3$,Calc.%:C 55,53 H 4,66 N I4,08
Tr. : 55,65 4,66 I4,27

PHENYL-5 METHYL-6 NICOTINONITRILE (XVII).-

En utilisant la technique employée (2I) en série diméthyl phényl nicotinique, on obtient, à partir de 6,I g de phényl-5 méthyl-6 nicotinamide, 3,7 g (68 %) d'une huile

incolore distillée : $Eb_{0,2}$ = I40-I43°.
- Le chlorhydrate est recristallisé dans le mélange alcool-éther : cristaux blancs : F = I68-I70°, n° CT : 4564.
Analyse : $C_{I3}H_{I0}N_2$,HCl, Calc. % : C 67,68 H 4,80 N I2,I4
Tr. : 67,65 5,03 II,95

PHENYL-5 METHYL-6 NICOTHIOAMIDE (XVIII).-
A partir de 3,5 g de phényl-5 méthyl-6 nicotinonitrile on réalise le même traitement (22) qu'en serie dimethyl nicotinique. Le produit brut, jaune verdâtre, est recristallisé une fois dans l'alcool et on obtient 3,2 g (78 %) de thioamide purifié. Il recristallise dans l'alcool en aiguilles jaunes : F = 202-203°, n° CT : 4572.
Analyse : $C_{I3}H_{I2}N_2S$, Calc. % : C 68,42 H 5,29 N I2,28
Tr. : 68,25 5,4I I2,I5

HYDROXYMETHYL-3 PHENYL-5 METHYL-6 PYRIDINE (Tableau I)(XIV)

a - Méthode indirecte :
Chloro-2 hydroxyméthyl-3 phényl-5 méthyl-6 pyridine(XIII)
Dans une solution de chloro-2 phényl-5 méthyl-6 nicotinate d'éthyle (I3,75 g) dissous dans 300 cm^3 d'éthanol, on ajoute par petites portions, 7,6 g de borohydure de sodium. La réaction est exothermique. On chauffe ensuite 2 h à reflux et la solution devient jaune. L'alcool est chassé et le résidu dissous dans de l'eau. On extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, puis concentrée. On obtient une huile verte : 9,7 g (84 %) qui cristallise. Elle recristallise 3 fois dans de l'éther de pétrole (60-80°) en cristaux blancs : F = 78-79°
Analyse : $C_{I3}H_{I2}ONCl$, Calc. % : C 66,83 H 5,I8 Cl I5,I6
Tr. : 66,80 5,I9 I4,92
Spectre U.V. : λ = 238 mμ, ε = I0.370 ; λ = 280 mμ, ε = 6.860.
Spectre I.R. : bandes à 1050, I350 cm^{-1} et 3320 cm^{-1}.
La réduction, dans les mêmes conditions, du nicotinate de méthyle correspondant, a donné un produit identique (90 %).

Hydrogénation de la chloro-2 hydroxyméthyl-3 phényl-5 méthyl-6 pyridine.-
On hydrogène sous pression normale à la température ambiante, 9,5 g (0,04 mole) de la chloro hydroxyméthyl pyridine en solution alcoolique (400 cm^3 d'éthanol et 40 cm^3 d'eau) en présence de 0,5 g de palladium sur charbon à I0 %. Le catalyseur est filtré et le solvant évaporé. Le résidu blanc est dissous dans 350 cm^3 d'eau et la solution est alcalinifiée par de la soude 5 N. L'alcool est extrait à l'éther, lavé à l'eau, séché puis concentré. On obtient une huile jaune qui, distillée dans un tube à boules ($Eb_{0,02}$ = I60-I65°), donne un liquide épais, 7 g (88 %) qui ne cristallise pas.
- Le chlorhydrate est recristallisé dans l'éthanol, F = I72-I76°, n° CT : 4563.
Analyse : $C_{I3}H_{I3}ON$,HCl, Calc. % : C 66,24 H 5,55
Tr. : 66,32 5,78

b - Méthode directe : réduction de l'ester.

On dissout 2,3 g (0,01 mole) de phényl-5 méthyl-6 nicotinate de méthyle dans 250 cm^3 d'éther anhydre. On ajoute 0,4 g d'hydrure d'aluminium et de lithium. Le mélange est chauffé 4 h à reflux. L'excès d'aluminohydure est détruit par une solution de tartrate de sodium et de potassium a 20 %. Le résidu est essoré et bien lavé à l'éther. La phase organique est séchée, puis concentrée. On obtient 2g d'une huile jaune. Par distillation dans un tube à boules: $Eb_{0,02}$ = 160-170°, on obtient 1,8 g (90 %) d'une huile qui donne le même chlorhydrate que ci-dessus.

HYDRAZIDE PHENYL-5 METHYL-6 NICOTINIQUE (Tableau II, XIX, $R_I = H_2$).-

On chauffe 3 jours à reflux, 4,9 g de méthyl-6 phényl-5 nicotinate d'éthyle, 4 cm^3 d'hydrazine hydratée et 60 cm^3 d'éthanol (23). Par un traitement analogue à la série diméthyl phényl nicotinique, on obtient 3,4 g (75 %) d'un produit blanc. Il recristallise dans l'alcool :
F = 144-145°, n° CT : 4570.

Analyse : $C_{13}H_{13}ON_3$, Calc. % : C 68,70 H 5,77 N 18,49
Tr. : 68,54 5,83 18,43

On obtient le même produit avec 75 % de rendement, dans les mêmes conditions, à partir du nicotinate de méthyle.

N ISOPROPYLIDENE N' (phényl-5 méthyl-6 nicotinoyl)hydrazine (XIX, $R_I = C - (CH_3)_2$).

On chauffe 17 h à reflux, 2,3 g de phényl-5 méthyl-6 hydrazide nicotinique dans 65 cm^3 d'acétone anhydre (24). L'excès de solvant est chassé sous pression réduite et il reste un produit blanc (2,7 g). Le rendement est quantitatif si on part d'un produit pur. Il recristallise dans très peu d'acétone sous forme de cristaux blancs :F= 138-139°

Analyse : $C_{16}H_{17}ON_3$, Calc. % : C 71,88 H 6,41 N 15,72
Tr. : 71,96 6,52 15,60

N ISOPROPYL N' (phényl-5 méthyl-6 nicotinoyl) hydrazine (XIX, $R_I = H - CH - (CH_3)_2$).-

2,7 g du produit précédent, dissous dans 110 cm^3 de méthanol, sont hydrogénés à la pression ordinaire en présence de 0,6 g d'oxyde de platine. L'absorption théorique est lente. L'huile jaune pâle obtenue après avoir chassé l'excès de solvant, est transformée en dichlorhydrate par de l'éther chlorhydrique.

- Le dichlorhydrate est recristallisé avec précaution dans méthanol-acétone. Le rendement est de 79 % : F = 155-158° n° CT : 4697.

Analyse : $C_{16}H_{19}ON_3$,2HCl, Calc. % : C 56,14 H 6,18
Tr. : 56,12 6,19

DERIVES DE L'ACIDE

PHENYL-5 METHYL-6 NIPECOTINIQUE (Tableau II)

PHENYL-5 METHYL-6 NIPECOTINATE D'ETHYLE (XX).-

On hydrogène sous 120 kg de pression, pendant 10 h, 7 g de phényl-5 méthyl-6 nicotinate d'éthyle dans 40 cm3 d'acide acétique et 50 cm3 d'eau en présence de 0,3 g d'oxyde de platine (18). On obtient 5,4 g (76 %) d'un liquide incolore épais : $Eb_{0,02}$ = 115-116°.

Analyse : $C_{15}H_{21}O_2N$, Calc. % : C 72,84 H 8,56
Tr. : 73,03 8,63

DIMETHYL-1,6 PHENYL-5 NIPECOTINATE D'ETHYLE (XXI).-

3,5 g du nipécotinate d'éthyle précédent sont hydrogénés suivant la technique habituelle dans 18 cm3 d'acide acétique, 35 cm3 d'eau et 3 cm3 de formol a 40 % en presence de 0,3 g de palladium sur charbon a 10 %. On obtient par distillation 3,2 g (86 %) d'huile : $Eb_{0,1}$ = 124-126°.

Analyse : $C_{16}H_{23}O_2N$, Calc. % : C 73,56 H 8,81
Tr. : 73,42 8,92

- Iodométhylate : il est préparé par chauffage 3 h. à reflux dans de l'éther anhydre. Par recristallisation dans l'éthanol, on obtient un produit blanc : F = 205°.

Analyse : $C_{17}H_{26}O_2NI$, Calc. % : C 50,62 H 6,49
Tr. : 50,57 6,47

PHENYL-5 METHYL-6 NIPECOTINAMIDE (XXII).-

On hydrogène 7 h sous 110 kg, 5 g de chlorhydrate de phényl-5 méthyl-6 nicotinamide, en présence de 80 cm3 de méthanol, 25 cm3 d'eau et 0,44 g d'oxyde de platine (25). La solution est concentrée et le résidu est dissous dans l'eau, puis alcalinifié par du carbonate de potassium. Après refroidissement, le précipité blanc formé est essoré, lavé à l'eau, puis séché : 2,8 g (65 %). Il recristallise en aiguilles blanches dans le mélange alcool-eau: F=192-193°

Analyse : $C_{13}H_{18}ON_2$, Calc. % : C 71,52 H 8,31 N 12,83
Tr. : 71,71 8,38 12,56

- Le chlorhydrate est recristallisé dans l'alcool a 96 ° : cristaux blancs : F = 286-289°, n° CT : 4582.

Analyse : $C_{13}H_{18}ON_2$,HCl, Calc. % : C 61,29 H 7,51
Tr. : 61,01 7,59

DIMETHYL-1,6 PHENYL-5 NIPECOTINATE (XXIII).-

Hydrogénés dans les memes conditions qu'en serie diméthyl phényl nipécotinique, 2,2 g de phényl-5 méthyl-6 nipécotinamide en présence de 3,5 cm3 de formol a 40 %, 70 cm3 d'acide acétique, 8 cm3 d'eau et 0,35 g de palladium sur charbon, donnent après traitement, une huile qui cristallise au bout de 15 mn. Le précipité est essoré et

lavé à l'eau. Il se forme vraisemblablement un hydrate : F = 89° qui, bien séché, perd son eau : F = I58°, n° CT : 4584. On obtient I,7 g (77%) de cristaux blancs qui recristallisent dans l'eau (bien sécher) : F = I58-I59°, n° CT : 4584.

Analyse : $C_{I4}H_{20}ON_2$, Calc. % : C 72,38 H 8,68 N I2,06
Tr. : 72,57 8,75 I2,I0

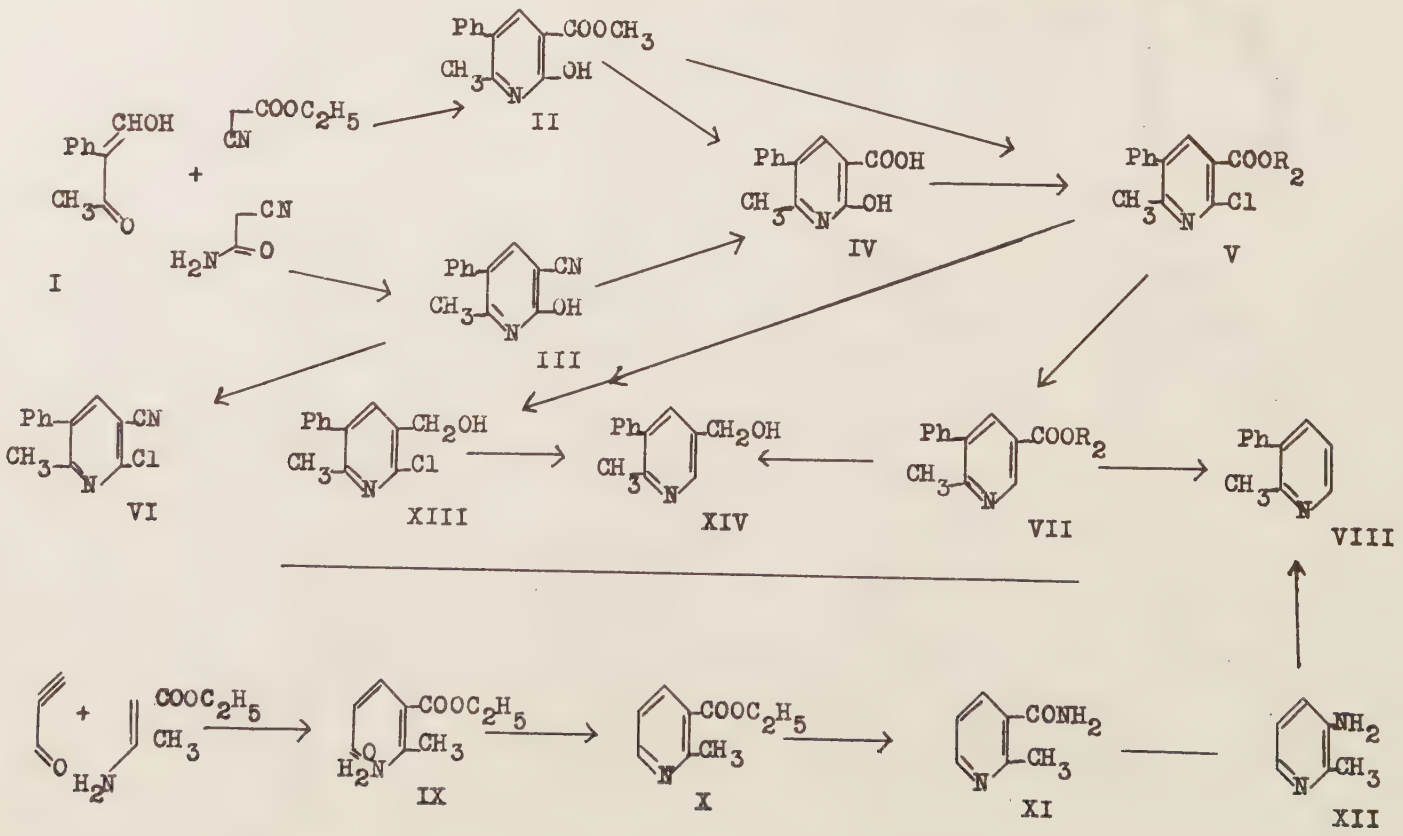
PHENYL-5 METHYL-6 DIMETHYLNIPECOTINAMIDE (XXIV, R_I= CH_3).-
L'hydrogénation de 8,5 g de chlorhydrate de diméthylnicotinamide précédent, en présence de 0,8 g d'oxyde de platine dans 75 cm³ de méthanol et I5 cm³ d'eau, a donné 4,9 g (64 %) d'une huile jaune très épaisse.
Le chlorhydrate et le fumarate sont hygroscopiques. Le produit a été essayé en physiologie en solution aqueuse chlorhydrique ; n° CT : 4592.
- Le picrate est recristallisé dans l'éthanol: F = 224-226°
Analyse : $C_{I5}H_{22}ON_2$,$C_6H_3O_7N_3$, Calc. % : C 53,05 H 5,30
Tr. : 52,82 5,55

DIMETHYL-I,6 PHENYL-5 DIMETHYLNIPECOTINAMIDE (XXV, R_I= CH_3).
2 g de phényl-5 méthyl-6 diméthylnipécotinamide, en présence de 3 cm³ de formol à 40 %, 60 cm³ d'acide acétique, 5 cm³ d'eau et 0,3 g de palladium, ont donné I,3 g (62%) d'une huile jaune qui a été caractérisée par son picrolonate (éthanol) : F = 230-232°.
Analyse : $C_{I6}H_{24}ON_2$,$C_{I0}H_8O_5N_4$, Calc. % : C 59,53 H 6,I5
Tr. : 59,53 6,40

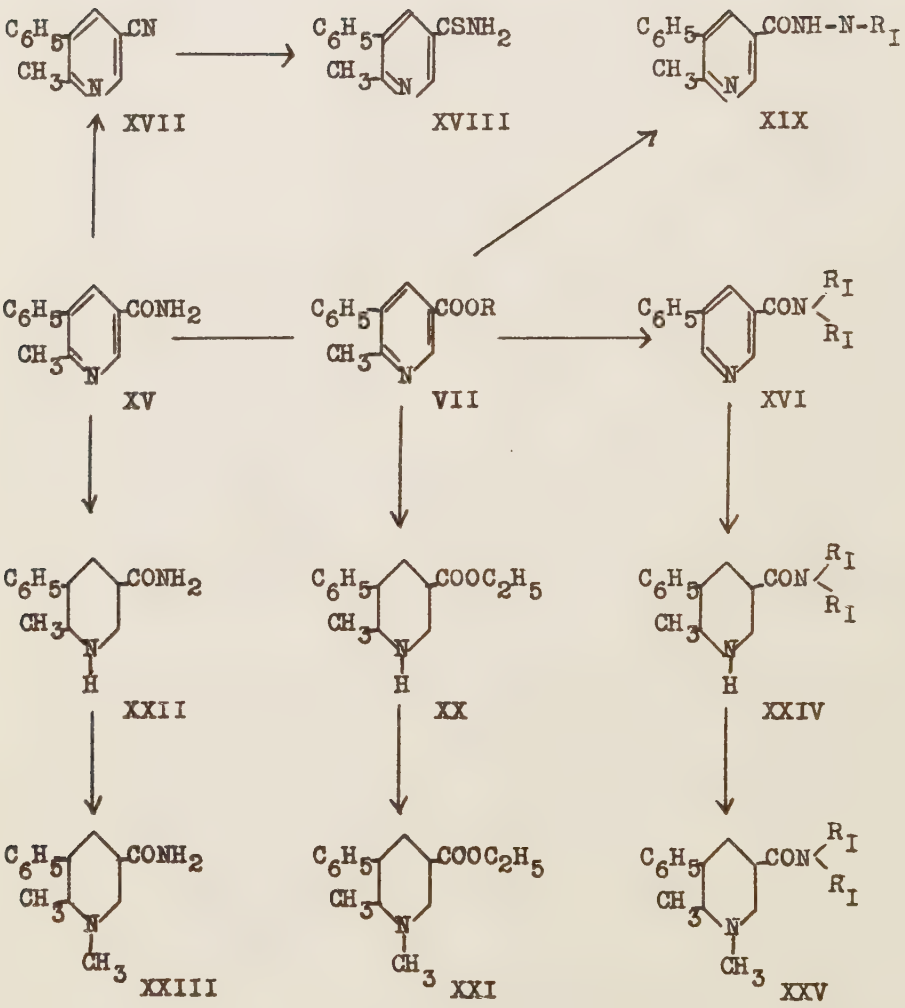
PHENYL-5 METHYL-6 DIETHYLNIPECOTINAMIDE (XXIV, R_I = C_2H_5).-
Traités dans les conditions habituelles, 8 g de chlorhydrate de phényl-5 méthyl-6 diéthylnicotinamide donnent 5,7 g (8I %) d'une huile épaisse jaune, n° CT : 4588.
- Le picrate recristallise dans l'éthanol, F = 240-242°.
Analyse :$C_{I7}H_{25}ON_2$,$C_6H_3O_7N_3$, Calc.%: C 54,86 H 5,8I N I3,9I
Tr. : 54,83 5,96 I3,78

DIMETHYL-I,6 PHENYL-5 DIETHYLNIPECOTINAMIDE (XXV, R_I= C_2H_5).
Le produit précédent est méthylé (79 %) dans les conditions habituelles. C'est une huile jaune, n° CT : 4589.
- Le picrate est recristallisé dans l'alcool, F = 204-205°.
Analyse :$C_{I8}H_{28}ON_2$,$C_6H_3O_7N_3$, Calc.%: C 55,69 H 6,04 N I3,53
Tr. : 55,89 6,20 I3,35

TABLEAU I


Ph
CHOH
CH3
O
I
+
CN
COOC2H5
CN
Ph
COOCH3
CH3
N
OH
II
CN
H2N
O
Ph
CN
CH3
N
OH
III
Ph
COOH
CH3
N
OH
IV
Ph
COOR2
CH3
N
Cl
V
Ph
CN
CH3
N
Cl
VI
Ph
CH2OH
CH3
N
Cl
XIII
Ph
CH2OH
CH3
N
XIV
Ph
COOR2
CH3
N
VII
Ph
CH3
N
VIII
+
O
H2N
COOC2H5
CH3
O
H2N
COOC2H5
CH3
IX
COOC2H5
CH3
N
X
CONH2
CH3
N
XI
NH2
CH3
N
XII

T A B L E A U II



B I B L I O G R A P H I E

1 - R. MARIELLA, J. amer. chem. Soc., 1947, 69, 2670.
2 - A. TRACY et R. ELDERFIELD, J. org. Chem., 1941, 6, 63.
3 - W. WENNER et J. PLATI, J. org. Chem., 1946, 11, 751.
4 - U. BASU, J. Indian Soc., 1930, 7, 481.
5 - J.C. BARDHAN, J. chem. Soc., 1925, 2223.
6 - G.N. WALKER, J. org. Chem., 1958, 23, 37.
7 - G.N. WALKER et B. WEAVER, J. org. Chem., 1961, 26,4449.
8 - L.M. ROCH, Ann. Chim., 1961, 6, 125.
9 - F. BOHLMANN et D. RAHTZ, Chem. Ber., 1957, 90, 2269.
10 - M. JULIA, J. BAGOT, O. SIFFERT et B. MILLET, pli cacheté n° 1500 du 8-2-1963.
11 - A. VECCHI et G. MELONE, J. org. Chem., 1959, 24, 109.
12 - Organic Syntheses, Coll. Vol. I, p 173.
13 - Organic Syntheses, Vol. 36, p 66.
14 - S.A. GLICKMAN et A.C. COPE, J. amer. chem. Soc., 1945, 67, 1017.
15 - A. DORNOW et H. BORMANN, Chem. Ber., 1949, 82, 216.
16 - A. DORNOW, Chem. Ber., 1940, 73, 79.
17 - Organic Syntheses, Vol. 30, p 3.
18 - R.F. FELKAMP, J.A. FAUST et A.J. CUSHMAN, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 3831.
19 - C.P. FARLEY et E. ELIEL, J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 3481.
20 - S.K. SAHA; J. indian chem. Soc., 1956, 19, 165.
21 - C.R. STEPLENS, E. BIANCO et F. PILGRIM, J. amer. Soc., 1955, 77, 1701.
22 - V.P. KARRER et J. SKUKRI, Helv. chim. Acta, 1945, 28, 820.
23 - H. FOX et J. GIBAS, J. org. Chem., 1952, 17, 1654.
24 - H. FOX et J. GIBAS, J. org. Chim., 1953, 18, 987.
25 - A.P. SWAIN et S.K. NAEGELE, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 5253.

C H A P I T R E III

PARTIE THEORIQUE

DERIVES DE L'ACIDE PHENYL-5 NICOTINIQUE.

Les résultats pharmacologiques ont permis de mesurer l'importance du groupement méthyle en 2 (Chapitre II) dans le cycle du diméthyl-2,6 phényl-5 nipécotinamide qui rend inactif les composés méthyl-6 phényl-5 nipécotinamides actifs.

Pour étudier l'influence du groupement méthyle en position 6, nous avons synthétisé le dérivé phényl-5 nicotinique de deux manières différentes :

Ière méthode : (tableau I, colonne B).

La condensation de β -céto-esters (I) ou d'éthers énoliques de β -oxo-esters (2) avec le cyanoacétamide est mentionnée dans "Pyridine and its derivatives"(3). Aucune synthèse à partir de β -aldéhyde-ester n'est signalée dans ce recueil. En présence de pipéridine, le formyl phényl acétate d'éthyle (I), préparé selon la technique de H. GAULT et M. COGAN (4), réagit avec le cyanoacétamide, mais non pas avec le cyanacétate d'éthyle, pour donner 49 % de dihydroxy-2,6 phényl-5 nicotinonitrile (II). La chloruration par l'oxychlorure de phosphore en tube scellé (54 %) donne un meilleur résultat que par reflux en présence de pentachlorure de phosphore et de chlorobenzène.

Lors de l'hydrogènolyse du dérivé dichloré nicotinonitrile (III) en présence de palladium sur charbon, la quantité d'hydrogène absorbé dépassait de loin le volume théorique. Selon les conditions expérimentales, la litterature (5) mentionne la déchloruration et la réduction simultanée de la fonction nitrile. L'application de la très récente méthode de MULVEY (6) dans le diméthylformamide en présence de chlorure de palladium et de triéthylamine, nous a entièrement satisfaits.

2ème méthode : (tableau I, colonne A).

Les difficultés éprouvées tout d'abord pour l'élimination des deux hydroxyles de (II), nous ont fait essayer une autre voie d'accès à (IV).

Puisqu'avec un dérivé β -céto-aldéhyde (la formyl méthyl-benzylcétone) et le cyanoacétamide, on formait (Chapitre II) l'hydroxy-2 méthyl-6 phényl-5 nicotinonitrile, on pouvait donc logiquement espérer obtenir avec un β-dialdéhyde (phényl malonaldéhyde (7), l'hydroxy-2 phényl-5 nico-

tinonitrile (VI) dans les mêmes conditions (pipéridine). Malheureusement, la réaction n'a pas lieu, même en modifiant le catalyseur (méthylate de sodium ou diméthylamine). Par contre, le produit (VI) se prépare facilement (79 %) à partir de la diméthyl amino-3 phényl-2 acroleine (V) obtenue par une réaction de Vilsmeier-Haack, selon la technique de ARNOLD (7,8). L'hydroxy-2 phényl-5 nicotinonitrile est chloré (82 %) par l'oxychlorure de phosphore et le pentachlorure de phosphore en présence de chlorobenzène, puis réduit en phényl-5 nicotinonitrile (IV) par la méthode de MULVEY(6). L'hydrolyse du nitrile (IV) en milieu chlorhydrique donne l'acide (XI) qui se décarboxyle en phényl-3 pyridine (XII) dont la structure a eté vérifiée par comparaison avec un échantillon authentique de la phényl-3 pyridine préparé par phénylation (9) de l'amino-3 pyridine.

Par estérification de l'acide (XI), on obtient l'ester (X) qui peut ëtre préparé différemment : l'hydroxy-2 phényl-5 nicotinonitrile (VIII) est transformé par chloration et traitement au méthanol en chloro-2 phényl-5 nicotinate de méthyle (IX), puis, par hydrogènolyse, en phényl-5 nicotinate de méthyle (X).

Comme pour la série méthylée en 6 (Chapitre II), nous avons préparé l'hydrazide, les amides (XIII), hydrogéné le cycle pyridine (XIV), puis méthylé sur l'azote (XV).

C H A P I T R E III

PARTIE EXPERIMENTALE.-

ACIDE PHENYL-5 NICOTINIQUE.

HYDROXYMETHYLENE PHENYL ACETATE D'ETHYLE (I).-

On prépare une solution d'éthylate de sodium, en ajoutant 63 g d'éthanol à une suspension de sodium en poudre (30 g), dans 600 cm^3 d'éther. A -15°, on introduit lentement une solution contenant 213 g de phényl acétate d'éthyle, 118,5 g de formiate d'éthyle et 100 cm^3 d'éther. Après traitement de la réaction (4,10), 157 g (63%) d'un liquide incolore sont obtenus : Eb_{10-11} = 129-131° ; n_D^{25} = 1,5304 ; Litt. (4) : Eb_{16} = 139-140°.

DIHYDROXY-2,6 PHENYL-5 NICOTINONITRILE (II).-

On chauffe 19,2 g (0,1) d'hydroxyméthylène phényl acétate d'éthyle (4 et 10) et 8,4 g (0,1) de cyanoacetamide en solution dans 30 cm^3 de méthanol anhydre en présence de 10cm^3 de pipéridine fraîchement redistillée, pendant 20 h. Après refroidissement, les cristaux sont essorés, lavés avec très peu de méthanol glacé, puis à l'éther, puis séchés. On obtient 14,6 g (Rdt 49 %) de sel de pipéridine.

Analyse : $C_{12}H_8O_2N_2, C_5H_{11}N$, Calc.% : C 68,66 H 6,44 N 14,13
Tr. : 68,65 6,37 14,00

Il recristallise en paillettes blanches dans le méthanol, F = 255-257°.

Spectre U.V.: λ = 280 mμ, ε = 11.300 ; λ = 348 mμ, ε = 17.300.

On acidifie la solution aqueuse chaude de ce sel ; après refroidissement, on essore et lave les cristaux (Rdt 98 %). Ce produit recristallise dans l'éthanol et jaunit légèrement à chaud, F = 224-228°.

Analyse : $C_{12}H_8O_2N_2$, Calc. % : C 67,92 H 3,80 N 13,20
Tr. : 68,14 3,85 13,18

Spectre U.V.: λ = 280 mμ, ε = 11.800 ; λ = 348 mμ, ε = 18.100.

Spectre I.R.: 2220cm-1 (CN), 1635 et 1600cm-1 (groupe imide)

DIHYDROXY-2,6 PHENYL-5 PYRIDINE

Le dihydroxy nitrile chauffé 10 h a reflux dans l'acide chlorhydrique concentré n'est pas hydrolysé. Par contre, 1,3 g de nitrile chauffé 10 h à reflux avec 30 cm^3 d'acide acétique et 25 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré, donne après concentration de la solution, essorage et lavage à l'eau, 0,95 g (Rdt 84 %) de cristaux roses. Par recristallisation dans l'alcool, il se forme des aiguilles blanches, qui redeviennent rapidement roses à l'air et à la lumière.

F = 213-214° (2), Litt. (2) : F = 214°.
Analyse : $C_{11}H_9O_2N$, Calc. % : C 70,58 H 4,85 N 7,48
Tr. : 70,76 4,80 7,53
Spectre U.V. : λ = 261 mμ, ε = 6.300 ; λ = 335 mμ, ε = 11.800.
Spectre I.R. : 1635 et 1600 cm-1 (groupe imide).

DICHLORO-2,6 PHENYL-5 NICOTINONITRILE (III).-
6,4 g de dihydroxyphényl nicotinonitrile et 20 cm^3 d'oxychlorure de phosphore sont chauffés 5 h à 170° en tube scellé (II). La solution est ensuite concentrée, reprise par l'eau, alcalinifiée. Le précipité est essoré, lavé à l'eau puis séché. Le produit dichloré, purifié par distillation 4 g (54 %), recristallise en aiguilles blanches dans l'éthanol, F = 162°. $Eb_{0,01}$ = 150-160° (tube à boules)
Analyse : $C_{12}H_6N_2Cl_2$, Calc. % : C 57,86 H 2,42 N 11,24
Tr. : 57,89 2,62 11,06
Spectre U.V. : λ = 262 mμ, ε = 10.200 et λ = 288 mμ, (point d'inflexion) ε = 5.300.

PHENYL-2 DIMETHYLAMINO-3 ACROLEINE (V).-
Pour obtenir de bons rendements lors de la préparation de grandes quantités de ce produit, nous avons modifié la technique décrite par ARNOLD (7,8).
A une solution agitée de 690 g (4,5 moles) d'oxychlorure de phosphore redistillé et à une température n'excèdant pas 30°, on ajoute 405 g de diméthylformamide redistillé en 2 h environ, puis 202 g (1,5 mole) d'acide phénylacétique dissous dans 146 g de diméthylformamide en 1 h. La température du milieu réactionnel est portée lentement à 70-75°, puis maintenue 16 h. Le mélange est jeté dans 5 kgs de glace et alcalinifié lentement par 2 kgs environ de carbonate de potassium en poudre. La solution aqueuse, bien agitée, en présence d'un litre de benzène, est chauffée 12 h à 70-75°. On extrait au benzène, lave à l'eau, sèche, puis évapore. 195 g (Rdt 73%) d'aldéhyde sont obtenus après distillation. $Eb_{0,1}$ = 135-145°, F = 45°. Litt (7 et 8) : $Eb_{0,35}$ = 130-140°, F = 45-46°.

β-HYDROXY ATROPALDEHYDE, ou PHENYLMALONDIALDEHYDE.
Nous avons modifié la technique utilisée par ARNOLD(8).
13,1 g (0,075 mole) de phényl-2 diméthylamino-3 acroléine et 4,5 g (0,08 mole) de potasse en solution dans 35 cm^3 d'eau sont agités et chauffés à 75 ° pendant 1 h. Par acidification par de l'acide chlorhydrique 2 N, il se forme un précipité blanc qui est essoré, lavé à l'eau, puis séché dans un dessicateur, 10 g (Rdt 90 %), F = 93 °, Litt. (8), F = 92-93°.

HYDROXY-2 PHENYL-5 NICOTINONITRILE (VI).-
A une solution de méthylate de sodium fraîchement préparée, à partir de 70 g de sodium et de 1,5 l de méthanol, on ajoute rapidement 266 g (1,52 mole) de phényl-2 diméthylamino-3 acroléine, puis 128 g (1,52 mole) de cyanoacétamide et on chauffe 4 h à reflux. Le milieu réactionnel devient rougeâtre. Parallèlement, au bout d'une demi-heure environ, un dégagement de diméthylamine se produit (coloration du

papier tournesol) et un important précipité se forme. Après refroidissement, les cristaux presque blancs sont essorés et lavés avec 150 cm^3 de méthanol glacé. Ce précipité est repris par un litre d'eau et acidifié par de l'acide chlorhydrique 2 N. Le produit est essoré, lavé abondamment à l'eau (3 l), puis à l'éther (1 l) et bien séché. 235 g de cristaux blancs (Rdt 79 %) sont obtenus, F = 232-233° (methanol).

Analyse : $C_{12}H_8O_2N$, Calc. % : C 73,46 H 4,11 N 14,28
Tr. : 73,66 4,04 14,19

Spectre U.V.: λ = 258 mμ, ε = 21.600 et λ = 357 mμ, ε = 7.500

ACIDE HYDROXY-2 PHENYL-5 NICOTINIQUE (VIII).-

14,5 g d'hydroxy-2 phényl-5 nicotinonitrile sont hydrolysés par 600 cm^3 d'acide chlorhydrique à ébullition durant 15 h (au bout de 3 h, une faible partie seulement est transformée en acide). Le produit est essoré, lavé à l'eau et séché (Rdt 88%). Il recristallise dans le méthanol en aiguilles légèrement colorées, F = 282°.

Analyse : $C_{12}H_9O_3N$, Calc. % : C 66,97 H 4,22 N 6,51
Tr. : 67,07 4,10 6,61

Spectre U.V.: λ = 258 mμ, ε = 19.000 ; λ = 352 mμ, ε = 5.400.

CHLORO-2 PHENYL-5 NICOTINATE DE METHYLE (IX).-

6,5 g d'acide hydroxy-2 phényl-5 nicotinique traités comme le composé similaire méthylé en 6 donnent, après distillation au tube à boules : $Eb_{0,1}$ = 135-140°, 4,9 g (67 %) d'ester. Il recristallise dans l'éther de pétrole (40-60°) en aiguilles blanches, F = 81°.

Analyse : $C_{13}H_{10}O_2NCl$, Calc. % : C 63,04 H 4,07 N 5,65
Tr. : 62,99 3,97 5,80

Spectre U.V.: λ = 260 mμ, ε = 17.300
Spectre I.R.: ester à 1750cm-1, chlore à 785cm-1.

CHLORO-2 PHENYL-5 NICOTINONITRILE (VII).-

210 g d'hydroxy-2 phényl-5 nicotinonitrile et 221 g de pentachlorure de phosphore en solution dans 280 cm3 d'oxychlorure de phosphore redistillé et 600 cm^3 de chlorobenzène (12) redistillé sont chauffés 24 h a reflux. Après concentration sous vide de la solution, on ajoute de l'eau et on alcalinifie par de la soude 2 N. Le précipité est essoré, lavé abondamment par une solution de carbonate de potassium puis à l'eau, puis séché. 189 g (82 %) de cristaux blancs sont obtenus après distillation rapide dans un ballon sabre: $Eb_{0,05-0,1}$ = 165-180°. Le produit recristallise en aiguilles dans l'alcool éthylique, F = 149-150°.

Analyse : $C_{12}H_7N_2Cl$, Calc. %: C 67,14 H 3,28 N 13,06
Tr. : 67,02 3,13 12,97

Spectre U.V. : λ = 263 mμ, ε = 15.900.

PHENYL-5 NICOTINONITRILE (IV).-

—— Les 189 g de chloronitrile (VII) précédent ont été déchlorés en 5 opérations, à cause de la faible solubilité du produit, dans les conditions suivantes : 38 g de produit chloré dissous dans 260 cm^3 de diméthylformamide avec 50 cm^3 de triéthylamine, en présence de 1 g de chlorure de palladium(6) sont agités 8 h sous 4 à 5 kgs de pression d'hydrogène

Le chlorhydrate de triéthylamine et le catalyseur sont essorés. La solution est évaporée sous vide, reprise par un peu d'eau et alcalinifiée par de la soude 2 N pour libérer le peu de triéthylamine qui serait resté. Les cristaux déposés sont essorés, lavés à l'eau, puis séchés. 148 g de cristaux blancs (93%) de nicotinonitrile sont obtenus après distillation dans un ballon sabre : $Eb_{0,1}$ = 145-152°, F = 75-76° (éther de pétrole 60-70°).

Analyse : $C_{12}H_8N_2$, Calc. % : C 79,98 H 4,48 N 15,55
Tr. : 80,15 4,51 15,38

Spectre U.V.: λ = 257 mμ, ε = 12.200.

Nous avons observé que ce produit était peu soluble à froid dans l'acide chlorhydrique, même très concentré.

— A partir de 4 g de dichloré phényl nicotinonitrile (III) en solution dans 100 cm³ de diméthylformamide avec 30 cm³ de triéthylamine et en présence de 0,6 g de chlorure de palladium, on obtient par traitement identique le même nicotinonitrile, 2,7 g (94 %), F = 75-76°.

ACIDE PHENYL-5 NICOTINIQUE (XI).-

1,1 g de nicotinonitrile en solution dans 20 cm³ d'acide chlorhydrique concentré est porté 3 h à reflux. Le nitrile se dissout tout d'abord, puis au bout d'un quart d'heure environ, l'acide précipite. Après refroidissement, les cristaux sont essorés, lavés à l'eau puis séchés. Le produit formé quantitativement n'est pas le chlorhydrate de l'acide nicotinique (9). Sur les grandes quantités, il se dépose en même temps que l'amine libre, un peu de chlorhydrate. Nous avons utilisé ce mélange sans inconvénient pour la préparation des amides. Pour l'isoler à l'état pur, on peut passer par le sel de sodium et acidifier jusqu'à neutralité. Cet acide recristallise dans l'éthanol, F = 260-263°, Litt. (9) = 267-269° (par oxydation de la méthyl-3 phényl-5 pyridine).

Analyse : $C_{12}H_9O_2N$, Calc. % : C 72,35 H 4,55 N 7,03
Tr. : 72,10 4,63 6,86

Spectre U.V.: λ= 254 mμ, ε = 12.200.

PHENYL-3 PYRIDINE par décarboxylation (XII).-

Un mélange intime de 0,5 g d'acide (XI) et de 0,8 g de chaux sodée est chauffé 1 h entre 300-350°. Par distillation sous pression réduite, on obtient 0,3 g (80%) d'une huile qui a été caractérisée par son picrate (éthanol) : F = 161-162°, non abaissé par mélange avec un dérivé authentique de même point de fusion obtenu (30 %) d'après FARLEY et ELIEL (9), par diazotation de l'amino-3 pyridine en présence de benzène.

PHENYL-5 NICOTINATE DE METHYLE (X).-

1ère méthode (14) :7 g d'acide phényl-5 nicotinique en solution dans 25 cm³ de méthanol et 12,5 cm³ d'acide sulfurique sont chauffés à ébullition 4 h. Le méthanol en excès est évaporé. Le résidu est jeté sur de la glace, alcalinifié par du carbonate de potassium, filtré et extrait au benzène.

Après lavage à l'eau de la phase organique, évaporation du solvant et distillation au tube à boules, 4,2 g (60 %) d'une huile qui cristallise au bout de 2 j. sont obtenus : $Eb_{0,01}$= 108-115°. Cet ester recristallise dans l'éther de pétrole (40-60°), F = 48°.

Analyse : $C_{13}H_{11}O_2N$, Calc. % : C 73,22 H 5,20 N 6,57
Tr. : 73,42 5,15 6,77

Spectre U.V.: λ = 255 mμ, ε = 16.000.

2ème méthode :Par déchloration du chloro-2 phényl-5 nicotinate de méthyle, en opérant comme pour le produit méthylé en 6, on obtient 80 % d'ester distillé.

HYDRAZIDE PHENYL-5 NICOTINIQUE.-

I.5 g de nicotinate de méthyle en solution dans 1,5 cm^3 d'hydrazine hydratée et 60 cm^3 de méthanol, sont chauffés 20 h à reflux. Après évaporation du solvant, le résidu est lavé à l'éther, puis séché. L'hydrazide recristallise dans l'acétate d'éthyle avec un rendement quantitatif, F = 159-160°, n° CT : 4975.

Analyse : $C_{12}H_{12}ON_3$, Calc. % : C 67,59 H 5,20 N 19,71
Tr. : 67,44 5,06 19,91

Spectre U.V.: λ = 252 mμ, ε = 15.500.

PHENYL-5 NICOTINAMIDE (XIII, R = H).-

a - 3,3 g de phényl nicotinonitrile en solution aqueuse (300 cm^3) en présence de 6 g de résine I.R.A. 400 préparée selon GALAT (15) sont chauffés 2 h à ébullition. Après avoir filtré à chaud la résine, l'amide se dépose à froid dans la phase aqueuse (94 %) en aiguilles blanches (éthanol), F = 177-178°.

b - Par la méthode habituelle en tube scellé dans le méthanol ammoniacal, le nicotinate de méthyle est transformé en amide (70 %).

Analyse : $C_{12}H_{10}ON_2$, Calc. % : C 72,71 H 5,09 N 14,13
Tr. : 72,93 5,00 14,21

Spectre U.V.: λ = 253 mμ, ε = 12.700.
Spectre I.R.: 1670 cm^{-1} ($CONH_2$).

- Le chlorhydrate est préparé en solution alcoolique. Il recristallise dans l'éthanol, F = 220-224°, n° CT : 4976.

Analyse : $C_{12}H_{10}ON_2$,HCl, Calc.%: C 61,42 H 4,72 N 11,94
Tr. : 61,60 4,70 11,73

PHENYL-5 DIMETHYL NICOTINAMIDE (XIII, R = CH_3).-

29,9 g d'acide phényl-5 nicotinique dissous dans 50 g de diméthylamine pure (introduite en deux fois) et 600 cm^3 de benzène et en présence de 42,6 g d'anhydride phosphorique sont chauffés à reflux pendant 8 h et donnent, par traitement habituel, 23,8 g (70 %) de produit distillé, $Eb_{0,01}$ = 160-170°. Il recristallise en aiguilles blanches dans l'éther de pétrole (45-60°), F = 84°.

Analyse : $C_{14}H_{14}ON_2$, Calc. % : C 74,31 H 6,24 N 12,38
Tr. : 74,20 6,22 12,07

Spectre U.V.: λ = 249 mμ, ε = 14.800.

- Le chlorhydrate préparé dans l'éther, recristallise dans l'éthanol-éther, F = 187-190°, n° CT : 4979.

Analyse : $C_{14}H_{14}ON_2$,HCl, Calc. %: C 63,99 H 5,77 N 10,66
Tr. : 64,15 5,61 10,51

PHENYL-5 DIETHYLNICOTINAMIDE (XIII, R = C_2H_5).-
22 g d'acide phénylnicotinique, dissous dans 250 cm³ de xylène et 29 g de diéthylamine pure sont chauffés 6 h à reflux en présence de 35,5 g d'anhydride phosphorique (16). Après traitement habituel (extraction au benzène), le résidu est distillé dans un ballon de Claisen : 22,1 g (79 %), $Eb_{0,04}$ = 146-151°, F = 82° (éther de pétrole 40-60°).
Analyse : $C_{16}H_{18}N_2O$, Calc. % : C 75,56 H 7,13 N 11,02
Tr. : 75,80 6,85 11,00
Spectre U.V.: λ = 249 mμ, ε = 14.400.
- Le picrate recristallise dans l'éthanol, F = 149-150°.
Analyse : $C_{16}H_{18}ON_2$, $C_6H_3O_7N_3$, Calc.%: C 54,66 H 4,38 N 14,49
Tr. : 54,80 4,53 14,39
- Le chlorhydrate est préparé dans l'éther et recristallisé dans l'éthanol-éther, F = 152-155°, n° CT : 4982.
Analyse : $C_{16}H_{18}ON_2$,HCl, Calc. %: C 66,08 H 6,58 N 9,63
Tr. : 65,95 6,43 9,37

PHENYL-5 NIPECOTINAMIDE (XIV, R = H).-
On hydrogène 7 h sous 120 kg, 9 g de chlorhydrate de phényl-5 nicotinamide (17) dissous dans 120 cm³ de méthanol et 30 cm³ d'eau en présence de 0,6 g d'oxyde de platine. La solution est chauffée avant de filtrer le catalyseur (car le chlorhydrate de nipécotinamide précipite partiellement), puis concentrée. Le résidu recristallisé dans l'éthanol donne 8 g (86 %) de cristaux blancs, F = 275-279°, n° CT : 4977.
Analyse : $C_{12}H_{16}ON_2$,HCl, Calc. % : C 59,87 H 7,11 N 11,63
Tr. : 59,93 7,28 11,83
Spectre I.R.: 1670cm-1 ($CONH_2$).

METHYL-1 PHENYL-5 NIPECOTINAMIDE (XV, R = H).-
La méthylation du phényl-5 nipécotinamide s'effectue dans les conditions habituelles (13). Toutefois, le produit obtenu ne cristallisant pas, on l'extrait au chloroforme (86 %).
- Le picrate recristallise dans peu d'éthanol, F = 185-187°.
Analyse : $C_{13}H_{18}ON_2$, $C_6H_3O_7N_3$, Calc.%: C 51,00 H 4,73 N 15,65
Tr. : 50,86 4,81 15,48
- Le chlorhydrate est légèrement hygroscopique, F = vers 220°, n° CT : 4978.

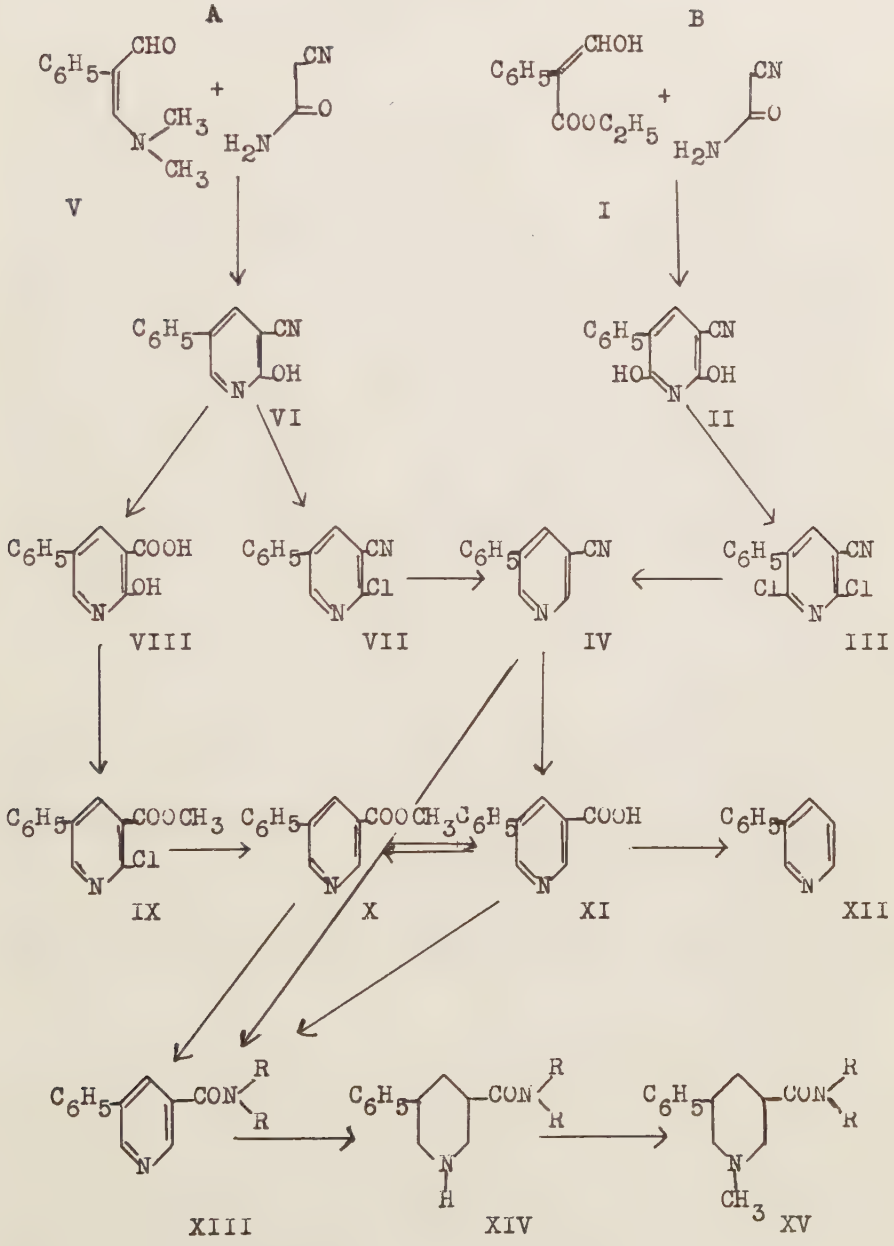
PHENYL-5 DIMETHYL NIPECOTINAMIDE (XIV, R = CH_3).-
1,5 g de chlorhydrate de phényl-5 diméthylnicotinamide très pur, en solution dans 60 cm³ de méthanol et 6 cm³ d'eau, en présence de 0,3 g d'oxyde de platine, traités dans les conditions habituelles (extraction au benzène) donnent 90 % d'une huile très claire, n° CT : 4980.
Spectre U.V. : celui du benzène.
- Le picrate : recristallise dans l'éthanol (rendement quantitatif), F = 245-248°.
Analyse : $C_{14}H_{20}ON_2$, $C_6H_3O_7N_3$, Calc.%: C 52,06 H 5,02 N 15,18
Tr. : 52,15 5,19 15,14

METHYL-I PHENYL-5 DIMETHYLNIPECOTINAMIDE (XV, R = CH_3).-
La méthylation du phényl-5 diméthylnipécotinamide s'effectue dans les conditions habituelles (90 %). C'est une huile jaune clair, n° CT : 498I.
- Le picrate recristallise dans l'éthanol, F = 202-205°.
Analyse : $C_{I5}H_{22}ON_2, C_6H_3O_7N_3$, Calc.%: C 53,05 H 5,30 N I4,73
Tr. : 52,87 5,28 I4,54

PHENYL-5 DIETHYLNIPECOTINAMIDE (XIV, R = C_2H_5).-
I2,5 g de chlorhydrate de phényl-5 diéthylnicotinamide, en solution dans 75 cm^3 de méthanol et 20 cm^3 d'eau et en présence de 0,7 g d'oxyde de platine, traités dans les conditions habituelles (extraction au benzène) donnent I0 g (90 %) d'une huile très claire. Son spectre U.V. est celui du benzène.
- Le picrate recristallise dans l'éthanol, F = 250-253°.
Analyse : $C_{I6}H_{24}ON_2, C_6H_3O_7N_3$, Calc.%: C 53,98 H 5,56 N I4,3I
Tr. : 54,I2 5,57 I4,I0
- Le chlorhydrate préparé dans l'éther est hygroscopique. Bien séché dans un dessiccateur, il recristallise dans l'éthanol-éther et cesse d'être hygroscopique, F = 202-205°, n° CT : 4983.
Analyse : $C_{I6}H_{24}ON_2$,HCl, Calc. %: C 64,73 H 8,50 N 9,44
Tr. : 64,83 8,67 9,66
Spectre I.R.: amine secondaire (3430cm-I), amide (I625cm-I).

METHYL-I PHENYL-5 DIETHYLNIPECOTINAMIDE (XV, R = C_2H_5).-
La méthylation du diéthyl nipécotinamide précédent s'effectue dans les conditions habituelles (85 %). C'est une huile jaune clair, n° CT : 4984.
- Le picrate se forme avec un rendement quantitatif et recristallise dans l'alcool, F = I79-I80°.
Analyse : $C_{I7}H_{26}ON_2, C_6H_3O_7N_3$, Calc.%: C 54,86 H 5,8I N I3,9I
Tr. : 55,06 5,75 I3,69

T A B L E A U I



B I B L I O G R A P H I E

I - J.R. STEVENS et R.H. BENTEL, J. amer. chem. Soc., I943 65, 449.
2 - B.H. CHASE et J. WALKER, J. chem. Soc., I953, 3552.
3 - The chemistry of heterocyclic compounds, pyridine and its derivatives, ERWIN KLINGSBERG, Interscience publishers, New-York.
4 - H. GAULT et M. COGAN, Bull. Soc. chim, mémoires, I94I, 8, I4I.
5 - M.J. REIDER et R.C. ELDERFIELD, J. org. Chem., I942, 7, 286.
6 - D.M. MULVEY, S.G. COTTIS et H. TIECKMANN, J. org. Chem., I964, 29, 2904.
7 - Z. ARNOLD et F. SORM, Collect. of Czechoslovak, I958, 23, 452 ; Chem. Abstr., I957, 5I, I3.76I.
8 - Z. ARNOLD, Collect. of Czechoslovak, I96I, 26, 305I ; Chem. Abstr., I962, 56, I5.329 b.
9 - C.P. FARLEY et E. ELIEL, J. amer. chem. Soc., I956, 78, 348I.
IO - W. WISLICENUS et E.A. BILHUBER, Chem. Ber., I9I8, 5I, I362.
II - J.M. BOBBIT et D.A. SCOLA, J. org. Chem., I960, 25, 560.
I2 - A. LESPAGNOL, E. CUINGNET et H. BEERENS, Bull. soc. pharm. Lille, I955, I, 60-62 ; Chem. Abstr., I956, 50, 3438 e.
I3 - R.F. FELKAMP, J.A. FAUST et A.J. CUSHMAN, J. amer. chem. Soc., I952, 74, 383I.
I4 - H. GILMAN et H.S. BROADBENT, J. amer. chem. Soc., I948, 70, 2757.
I5 - A. GALAT, J. amer. chem. Soc., I948, 70, 3945.
I6 - S.K. SAHA, J. indian chem. Soc., I956, I9, I65.
I7 - A.P. SWAIN et S.K. NAEGELE, J. amer. chem. Soc., I957, 79, 5253.

C H A P I T R E IV

PARTIE THEORIQUE

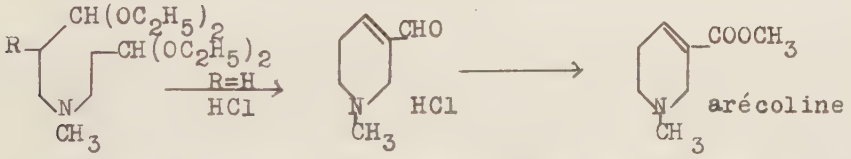
ESSAIS D'OBTENTION DE DERIVES TETRAHYDRO NICOTINIQUES.

Le noyau du L.S.D. 25 présente un cycle pyridinique, tétrahydrogéné, phénylé en 5. La double liaison dans cet hétérocycle se trouve en α du groupement phényle.

Dans les chapitres précédents, nous avons synthétisé des phényl-5 nicotinamides et nipécotinamides et introduit en position 2 et 6 divers groupements.

Dans le travail qui fait l'objet de ce 4ème chapitre, nous avons essayé d'introduire la double liaison dans le cycle pyridinique pour l'apparenter davantage à celui du lysergamide.

WOHL et JOHNSON (1), pour effectuer la synthèse de l'arécoline, hydrolysent (90 %) en milieu acide chlorhydrique, la méthyl bis (diéthoxy propyl) amine (R = H) :



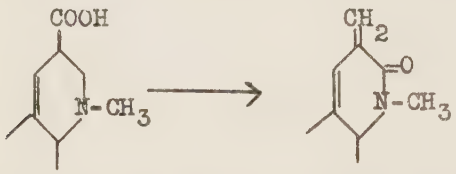
L'aldéhyde tétrahydropyridique obtenu est transformé facilement en oxime, nitrile, puis acide. Cette réaction a été facilement reproduite pour mieux étudier le mode opératoire. La double réaction de MANNICH (17) entre la méthylamine et deux moles respectivement de formol et d'acétaldéhyde, conduit au même aldéhyde éthylénique. Nous espérions étendre ce procédé en introduisant, avant la cyclisation, un groupement phényl (R = C_6H_5). Les composés (VII) sont préparés de deux manières différentes :

1ère méthode : On acétalise, d'après WISLICENUS (2), par de l'orthoformiate d'éthyle, le formyl phényl acétate d'éthyle. L'acétal-ester (I) est réduit facilement par l'hydrure de lithium et d'aluminium en acétal-alcool (II) que l'on transforme en tosylate. De très nombreux essais, pour substituer une amine secondaire sur ce tosylate, ont été effectués en modifiant la température et le solvant. Les meilleurs résultats (50-64 %) ont été obtenus dans l'alcool éthylique, à 100°, en tube scellé ou dans l'autoclave, par mélange de quantités équimoléculaires de tosylate et d'amine, en présence de carbonate de sodium (3).

2ème méthode : l'acétal-ester (I), par hydrolyse alcaline, donne l'acétal-acide (IV) que l'on amidifie par la méthode de BOISSONNAS (4). Par réduction à l'hydrure de lithium et d'aluminium, on isole une faible fraction (25 %) de diéthoxy-3,3 phényl-2 N méthyl propylamine (VI). Cette amine s'additionne sur l'acrylonitrile pour donner le composé (VII b) déjà obtenu à partir du tosylate. Le rendement global est nettement moins bon par cette voie.

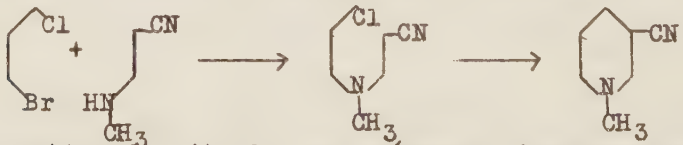
La technique de WOHL et JOHNSON, appliquée au phényl diacétal (VII a), a donné un composé qui ne présente pas les caractéristiques d'un aldéhyde ou d'un alcool (spectre I.R. et sels). La polymérisation de l'aldéhyde, pouvant peut-être expliquer les difficultés que nous avons rencontrées au cours de ce travail, nous avons alors remplacé le diacétal par un acétal-nitrile (VII b) ou par un acétal-ester (VII c). Nous avons essayé, sans succès, de cycliser ces composés. De très nombreux essais nous ont permis de constater que des conditions douces, en milieu acide, n'avaient pratiquement aucun effet, tandis que des moyens plus énergiques donnaient des résines ou des produits qui cessaient d'être aminés.

STOLL (5) signale une mofification importante de la structure de l'acide lysergique sous l'action de l'anhydride acétique.



Afin d'étudier la réactivité d'un aldéhyde β -arylé sur le groupement méthylène en α d'une fonction ester ou nitrile, nous avons condensé (I3) l'aldéhyde hydratropique avec le cyanoacétate d'éthyle (VIII) et avec l'acide cyanacétique (IX).

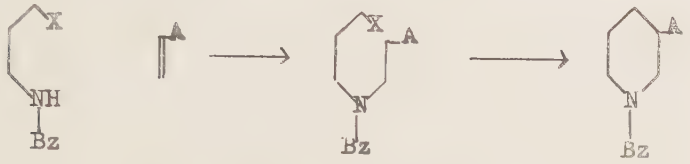
Par une méthode assez simple (2 étapes), nous avons préparé le méthyl-I nipécotinonitrile.
Le bromo-I chloro-3 propane réagit à la température ambiante avec le N méthyl amino-3 propionitrile pour donner le N (chloro-3' propyl) N-méthylamino-3 propionitrile.



L'alcoylation du nitrile, en présence d'amidure fraîchement preparé, forme le cycle nipécotinique. Ce produit a les mêmes caractéristiques que le composé de synthèse classique. La réaction, dans les mêmes conditions, du dichloro-I,3 propane ou du ditosylate de propanediol-I,3, ne nous a pas permis d'élaborer le cycle en une seule étape.

Après avoir accompli ce travail, nous avons eu connaissance d'un article de DOLFINI (6), qui obtient des pipéridines par cyclisation dans le diméthyl-sulfoxide et en présence

de tertiobutylate de potassium, d'un halo 3' propyl amino propionitrile obtenu par cyanoéthylation d'halogéno-amine convenable.



A = $COCH_3$, CN, $COOC_2H_5$

CHAPITRE IV

PARTIE EXPERIMENTALE.

DIETHOXY-3,3 PHENYL-2 PROPIONATE D'ETHYLE (I).-

En faisant réagir 96 g d'hydroxyméthylène phényl acétate d'éthyle (2,7), en présence de 89 g d'orthoformiate d'éthyle, 80 cm^3 d'éthanol et 1,5 g de chlorure d'ammonium, en utilisant la technique décrite par WISLICENUS (2), on obtient 100 g (76%) d'acétal distillé : Eb_{12} = 155-157°, n_D^{24} = 1,4771. Litt. (2) : Eb_{18} = 163-164°.

DIETHOXY-3,3 PHENYL-2 PROPANOL-1 (II).-

210 g de diéthoxy-3,3 phenyl-2 propionate d'éthyle, en solution dans 1500 cm^3 d'éther, sont réduits par 16 g d'hydrure d'aluminium et de lithium, en chauffant 6 h à reflux. L'excès d'hydrure est prudemment détruit par une solution de tartrate de sodium et potassium a 20 %. Le complexe formé est essoré et bien lavé a l'éther. La phase organique est évaporée. L'huile restante contient, après distillation, une très faible quantité d'ester (1) (spectre I.R.). On l'élimine par saponification en chauffant 3 h à reflux dans une solution aqueuse de potasse 2 N. On extrait à l'éther, lave a l'eau, sèche sur sulfate de sodium et distille (80 %): Eb_{11} = 157-158°, n_D^{24} = 1,4882.

Analyse : $C_{13}H_{20}O_3$, Calc. % : C 69,61 H 8,99
Tr. : 69,26 8,78

Spectre I.R.: OH à 3450cm-1 ; acétal : 1060, 1120 et 1190cm-1

Après avoir effectué ce travail, nous avons eu connaissance de l'article de VAN DAM (8) qui prépare aussi cet alcool, (Eb_{14} = 155-157°) par réduction de I.

TOSYLATE DU DIETHOXY-3,3 PHENYL-2 PROPANOL-1 (III).-

On mélange a une température inférieure a 10°, 57 g (0,3 mole) de chlorure de para-toluène sulfonyle dissous dans 100 cm^3 de pyridine et 67,2 g (0,3 mole) d'alcool (II) dissous dans 50 cm^3 de pyridine. Le milieu réactionnel est conservé 20 h a la glacière, puis jeté sur de la glace. Les cristaux formés sont essorés, lavés à l'eau, a l'acide chlorhydrique 0,5 N glacé, puis de nouveau a l'eau. Ce tosylate, formé de cristaux blancs, est très sensible a la chaleur et aux déshydratants énergiques (anhydride phosphorique). Sous ces conditions, il se décompose et devient noir. La manière la plus pratique de sécher ce tosylate, consiste à le dissoudre dans de l'éther, a décanter éventuellement l'eau, sécher sur sulfate de sodium et évaporer l'éther sous vide sans chauffer (90 %). Il est préférable de ne pas le conserver plusieurs jours, même à la glacière et dans un dessic-

cateur. Il recristallise dans l'éther de pétrole (60-70°), F = 46-47°.

Analyse : $C_{20}H_{26}O_5S$, Calc. % : C 63,46 H 6,92
Tr. : 63,76 6,96

Spectre U.V.: λ = 225,5 mμ, log ε = 4,13.

ACIDE DIETHOXY-3,3 PHENYL-2 PROPIONIQUE (IV).-

On obtient par saponification de l'ester correspondant (I) dans une solution de soude éthanolique, comme WISLICENUS (2), 74 % de cet acide, F = 132°, Litt. (2) : F = 139°.

DIETHOXY-3,3 PHENYL-2 N METHYL PROPIONAMIDE (V).-

Dans une solution de 39,1 g d'acide (IV) dissous dans 400 cm^3 de chloroforme et 16,6 g de triéthylamine, agitée a -5°, on introduit rapidement 17,7 g de chloroformiate d'éthyle (4). Au bout de 15 mn, on ajoute une solution benzènique de méthylamine à 10 % jusqu'à pH = 10. Au bout de 10 h, on verse dans l'eau. La phase organique est lavée au bicarbonate de sodium, à l'eau, séchée, puis concentrée. On obtient 32,2 g (79 %) de cristaux blancs qui recristallisent dans le mélange benzène-éther de pétrole (40-60°), F = 112°.

Analyse : $C_{14}H_{21}O_3N$, Calc. % : C 66,90 H 8,42 N 5,51
Tr. : 66,95 8,46 5,75

DIETHOXY-3,3 PHENYL-2 N METHYL PROPYLAMINE (VI).-

Par réduction, à l'hydrure d'aluminium et de lithium de l'amide (V) en solution éthérée selon la technique habituelle, on obtient par distillation une faible fraction d'amine recherchée : (25 %), $Eb_{0,1}$ = 92-100°. Le reste distille à une température bien différente : 20 % à moins de 92° et 30 % entre 130-145°. Cette amine est caractérisée par son oxalate (quantité équimoléculaire dans l'éther) qui recristallise dans l'éthanol en paillettes blanches, F = 170-172°.

Analyse : $C_{14}H_{23}O_2N, C_2H_2O_4$, Calc.% : C 58,70 H 7,70 N 4,28
Tr. : 58,81 7,58 4,34

DIETHOXY-3,3 N-METHYL PROPYLAMINE.-

On la prépare (62 %), selon la technique décrite par ALBERS (9), en condensant le chloro-3 diéthoxy-1,1 propane (10) et la méthylamine en solution benzènique. Pour la préparation du dérivé chloré selon "organic syntheses", il est très important de bien saturer d'acide chlorhydrique, la solution alcoolique. Cette amine est caractérisée par son oxalate (alcool), F = 152-155°.

Analyse : $C_8H_{19}O_2N, C_2H_2O_4$, Calc.%: C 47,80 H 8,42 N 5,57
Tr. : 47,97 8,41 5,77

N (PHENYL-2 DIETHOXY-3,3 PROPYL) N METHYL DIETHOXY-3,3 PROPYLAMINE (VII a).-

On chauffe et agite 5 h, à 100°, dans un autoclave, 70 g de tosylate du phényl-2 diéthoxy-3,3 propanol-1, dissous dans 360 cm^3 d'éthanol anhydre en présence de 30,8 g de diéthoxy-3,3 N-méthyl propylamine et de 8,5 g de carbonate de sodium (3). Le milieu réactionnel est concentré sous

vide, repris par l'eau, et extrait à l'éther. La fraction aminée est extraite à l'acide chlorhydrique N glacé. On alcalinifie au carbonate de sodium, extrait à l'éther, lave à l'eau, puis sèche. Par distillation, on obtient une huile (43,4 g, 64 %) jaune très pâle : $Eb_{0,05}$ = 130-136°, n_D^{23}=1,4750
Analyse : $C_{21}H_{31}O_4N$, Calc. % : C 68,63 H 10,15 N 3,81
Tr. : 68,84 9,86 3,78
Spectre U.V.: spectre du benzène.
Spectre I.R.: acétal : 1060, 1110 et 1180cm-1 (faible).
- L'oxalate préparé équimoléculairement dans l'éther, recristallise difficilement dans l'alcool-éther, F = 62-64°. (pâteux).
Analyse : $C_{21}H_{31}O_4N, C_2H_2O_4$, Calc.%: C 60,37 H 8,59 N 3,06
Tr. : 60,32 8,52 3,27

N (PHENYL-2 DIETHOXY-3,3 PROPYL) N-METHYL AMINO-3 PROPIONITRILE (VII b).-

1ère méthode :à partir de 44,6 g de tosylate en solution dans 300 cm^3 d'éthanol traités comme précédemment par 10,8g de N-méthyl amino-3 propionitrile (II) et 5 g de carbonate de sodium, on obtient 14,5 g (42 %) d'huile distillée : $Eb_{0,03}$ = 130-135°, n_D^{23} = 1,4945.
Spectre U.V.: celui du benzène.
Spectre I.R.: CN à 2235cm-1, acétal à 1060, 1110 et 1180cm-1 (faible).
- L'oxalate recristallise dans l'éthanol, F = 131-133°.
Analyse : $C_{19}H_{28}O_6N_2$, Calc. % : C 59,98 H 7,42 N 7,36
Tr. : 59,66 7,40 7,49

2ème méthode : Dans une solution éthanolique (50 cm^3) d'acrylonitrile (0,05 mole) refroidie vers 5° et bien agitée, on introduit lentement une quantité équimoléculaire de diethoxy-3,3 phényl-2 N-méthyl propylamine (VI). Au bout de 20 h, on évapore le solvant. Le résidu repris à l'éther est extrait à froid à l'acide chlorhydrique N. Par alcalinification, on libère l'amine que l'on extrait à l'éther. On obtient 53 % d'amine identique à celle préparée ci-dessus.

N (PHENYL-2 DIETHOXY-3,3 PROPYL) N-METHYL AMINO-3 PROPIONATE D'ETHYLE (VII c).-

31 g de tosylate, traités par 13 g de N-méthyl amino-3 propionate d'éthyle (12) en présence de 6 g de carbonate de sodium dans 240 cm^3 d'éthanol, donnent 12,9 g (46 %) d'huile légèrement jaune pâle distillée : $Eb_{0,015}$ = 121-124°, n_D^{26} = 1,4830.
Analyse : $C_{19}H_{21}O_4N$, Calc. % : C 67,62 H 9,26 N 4,15
Tr. : 67,93 9,06 4,41
Spectre I.R.: ester (1730 cm-1), acétal (1060, 1110 et 1180cm-1).
- L'oxalate préparé dans l'éther (quantité équimoléculaire) recristallise dans l'éthanol, F = 133-134°.
Analyse : $C_{19}H_{31}O_4N, C_2H_2O_4$, Calc.%: C 59,00 H 7,78 N 3,52
Tr. : 58,90 7,72 3,28

CYANO-I PHENYL-4 PENTENE-3 (IX).-

On chauffe 24 h a reflux, avec un séparateur de Dean Stark, un mélange de 0,3 mole d'aldéhyde hydratropique, 0,3 mole d'acide cyanacétique, 10 g d'acide acétique, 5,2 g d'acetate d'ammonium, 40 cm^3 de benzène. On concentre sous vide pour éliminer l'acide acétique et le benzène. Le résidu est chauffé (13) dans un ballon à distiller, 1 h à 140-160° sous 40mm de pression, puis distillé : $Eb_{0,03}$=98-110° L'huile obtenue contient des cristaux (acide). Le produit repris a l'éther est lavé à la soude, à l'eau, séché puis distillé: 23 g (49 %) : $Eb_{0,01}$ = 86-88°, n_D^{24} = 1,5880.

Analyse : $C_{11}H_{11}N$, Calc. % : C 84,14 H 7,05 N 8,91
Tr. : 84,16 6,83 8,97

Spectre U.V.: λ = 246 mμ, ε = 9.600.

CYANO-2 (α-PHENYL PROPYL)-3 ACRYLATE D'ETHYLE (VIII).-

On chauffe, 16 h à ébullition, un mélange de 0,3 mole d'aldéhyde hydratropique, 0,1 mole de cyanoacétate d'éthyle, 10 g d'acide acétique, 5,2 g d'acétate d'ammonium en solution dans 60 cm^3 de benzène. L'eau formée est éliminée par un séparateur de Dean Stark. On évapore le benzène et l'acide acétique. Le résidu, repris par de l'éther, est lavé au bicarbonate de sodium, à l'eau, séché puis distillé : 32 g (40 %), $Eb_{0,02}$ = 100-102°, n_D^{25} = 1,5170. C'est un liquide incolore qui jaunit à l'air.

Spectre U.V. : celui du benzène.

Analyse : $C_{14}H_{15}O_2N$, Calc. % : C 73,34 H 6,59 N 6,11
Tr. : 73,53 6,87 6,33

PREPARATION DU METHYL-1 NIPECOTINONITRILE

N (CHLORO-3' PROPYL) N-METHYLAMINO-3 PROPIONITRILE.-

On agite un mélange de 78,5 g (0,5 mole) de chloro-1 bromo-3 propane et 84 g (1 mole) de méthylamino-3 propionitrile en solution éthanolique (130 cm^3) pendant 70 h à la température ambiante (14). L'alcool est évaporé. Le résidu, repris par l'eau, est extrait à l'éther. La phase organique est lavée avec très peu d'eau, séchée puis distillée : $Eb_{0,05}$ = 76-78°. C'est une huile (43 g, 54 %) incolore, n_D^{24} = 1,4627.

Analyse : $C_7H_{13}N_2Cl$, Calc. % : C 52,33 H 8,15 N 17,44
Tr. : 52,58 8,33 17,52

- Le picrate est recristallisé dans l'alcool éthylique, F = 106-107°.

Analyse : $C_7H_{13}N_2Cl, C_6H_3O_7N_3$, Calc. % : N 17,94
Tr. : 17,72

METHYL-1 NIPECOTINONITRILE.-

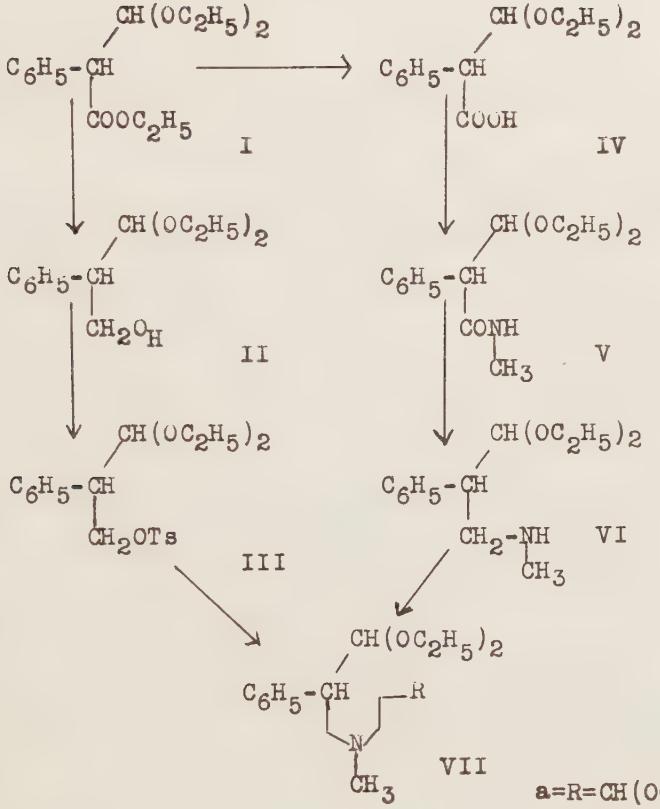
Dans un ballon de 250 cm^3, on introduit 125 cm^3 d'ammoniac liquide et on ajoute, en présence de nitrate ferrique (0,1 g), 1,5 g de sodium. Après évaporation totale de l'ammoniac, on verse 40 cm^3 de benzène, puis, en 10mn 8 g de chloro nitrile précédent en solution benzènique (20 cm^3). La température s'élève de 10°. Le milieu réac-

tionnel, bien agité, est porté 6 h à reflux. Toutes les heures, on a effectué une prise et fait le picrate. A la 4ème heure, le point de fusion du picrate s'est modifié : 170° au lieu de 106°. Après refroidissement du milieu, on introduit du chlorure d'ammonium, puis de l'eau. La phase benzènique est lavée à l'eau, séchée puis distillée : 1,9 g (30 %), Eb_{12} = 89°, n_D^{22} = 1,4618.

- Chlorhydrate : F = 210-213°.
- Picrate : F = 182-184°.

Litt. (15) : Eb_{11} = 85-88°, chlorhydrate : F = 213°.
Litt. (16) : picrate : F = 182-183°5.

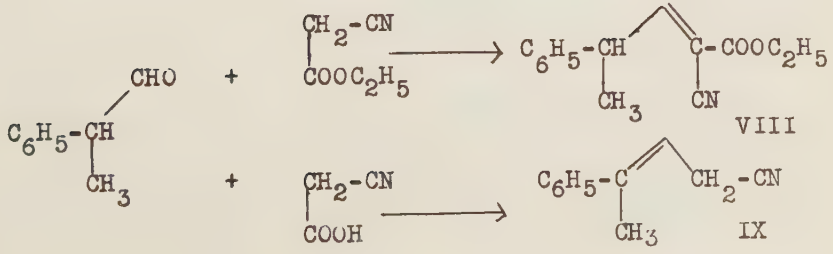
T A B L E A U I



a=R=$CH(OC_2H_5)_2$

b=R=CN

c=R=$COOC_2H_5$



B I B L I O G R A P H I E

I - A. WOHL et A. JOHNSON, Chem. Ber., I907, 40, 4714.
2 - W. WISLICENUS et E.A. BILHUBER, Chem. Ber., I918, 51, I362.
3 - D.A. SHIRLEY, J.R. ZIETZ et W.H. REEDY, J. org. Chem., I953, I8, 378.
4 - R.A. BOISSONNAS, Helv. chim. Acta, I95I, 34, 874.
5 - A. STOLL, A. HOFFMANN, F. TROXLER, Helv. chim. Acta, I949, 32, 506.
6 - J.E. DOLFINI et D.M. DOLFINI, Tetrahedron letters, I964, 3I, 2I03.
7 - H. GAULT et M. COGAN, Bull. Soc. chim., mémoires, I94I, 8, I4I.
8 - M. VAN DAM, Rev. Trav. chim. Pays-Bas, I962, 8I, 435.
9 - H. ALBERS, R. KALLISCHNIGG et A. SCHMIDT, Chem. Ber., I944, 77, 625.
I0 - Organic Syntheses, coll. II, p I37.
II - D.S. TARBELL, N. SHAKESPEARE, J.C. CLAUS et J.F. BUNNETT J. amer. chem. Soc., I946, 68, I2I7.
I2 - R.W. HOLLEY et A. HOLLEY, J. amer. chem. Soc., I949, 7I, 2I27.
I3 - D.E. WHYTE et A.C. COPE, J. amer. chem. Soc., I943, 65, I999.
I4 - A.W. AVISON et A.L. MORRISON, J. chem. Soc., I950, I477.
I5 - K. SCHENKER et J. DRUEY, Helc. chim. Acta, I959, 42, I960.
I6 - N. SUGIMOTO et S. OSHIRO, Chem. Abstr., I957, 5I, I4.827 b.
I7 - C. MANNICH, Chem. Ber., I942, 75, I480.

PARTIE PHARMACOLOGIQUE

L'importance pharmacologique de la Sérotonine (5HT), sa présence dans de nombreux organes et en particulier dans le système nerveux central, expliquent et justifient l'étude de cette substance et l'intérêt croissant accordé à la recherche d'antagonistes spécifiques.

Des antagonistes de la Sérotonine (I à 9) actuellement les plus intéressants sont :

- les analogues structuraux de la 5-hydroxytryptamine, le B.A.S. ou benzyl-I méthyl-2 méthoxy-5 tryptamine et le 3864 CT ou phénéthyl-I méthoxy-5, N,N diméthyl tryptamine (IO).
- des alcaloïdes dérivés de l'indole, des dérivés de l'acide lysergique (LSD 25), l'harmine.....

Les composés que nous avons synthétisés sont, dans une certaine mesure, apparentes aux analogues structuraux du LSD 25.

Après une étude approximative de la toxicité, les activités anti-serotonine de nos corps ont été déterminées, non seulement vis-a-vis de l'effet contracturant sur l'utérus de rate, mais aussi sur les différentes composantes de son activité vaso-pressive chez le chien.

En outre, les relations encore obscures qui existent entre la Serotonine et le fonctionnement du système nerveux central, nous ont incité a réaliser quelques essais d'orientation pour la mise en évidence d'éventuelles actions centrales.

L'étude de l'action sur la température rectale du lapin a, dans ce cas, l'avantage de rendre compte à la fois d'activités sédatives ou excitantes du système nerveux central (II). Le LSD 25 et la psilocybine sont hyperthermisants.

I - <u>ACTION SUR L'UTERUS ISOLE DE RATE</u> (6,I2).-

Les activités antisérotonine sont médiocres ou nulles. Pour deux produits, les 4589 et 4587 CT, il en avait été observé de nettes, après une heure de contact, mais elles n'ont pas été reproductibles.

II - <u>TOXICITES CHEZ LA SOURIS. DETERMINATION DE LA DOSE LETHALE 50 % APPROXIMATIVE - SYMPTOMES ESSENTIELS</u> (I2).

a - <u>Composés nicotiniques</u> : activités dans l'ensemble modérées, certains sont stimulants (4556, 4566 CT) mais beaucoup moins que Coramine.

Les 4552, 4554, 4562, 4565 CT engendrent au contraire de la sédation, le plus souvent modérée.
Plusieurs de ces composés (4564, 4567, 4568 CT) provoquent de l'irritation locale.
Les benzyl-6 nicotinamides (4580, 458I CT) provoquent un état narcotique.
Le diéthylnicotinamide (458I CT) a l'action la plus nette ; l'induction s'accompagne d'agitation.
Les 4580 et 458I CT ont été comparés au phénobarbital (I2).

Doses mg/kg s.c	n	4580 CT activités en %		458I CT	
		Morts %	Narcose%	Morts %	Narcose %
800	I0	I00	I00	I00	I00
400	I0	50	70	0	I00
200	I0	I0	I0	0	I0
I00	5	0	0	0	0

PHENOBARBITAL

Doses mg/kg s.c	n	Morts %	Narcose
I25	I0	40	I00
I00	I0	0	90
75	I0	0	60
50	I0	0	0

Des résultats indiqués ci-dessus, on déduit que :
- pour le 4580 CT : les doses toxiques et narcotiques 50 % sont très proches l'une de l'autre ($\simeq$ 400 mg/kg).
- pour le 458I CT : elles le sont moins : la DL 50 étant approximativement de 600 mg/kg. La dose active 50, de 300 mg, c'est-a-dire approximativement dans le même rapport que pour le phénobarbital (DL 50 $\geqslant$ 125 mg/kg, DA 50 $\leqslant$ 75 mg/kg).

Le 4580 CT est cependant 4 fois moins actif que le phénobarbital. La période d'induction de la narcose est plus longue, mais non pas la durée de la narcose qui semble en outre plus superficielle.

Hydrazides nicotiniques : contrairement aux hydrazides de l'acide isonicotinique qui sont des inhibiteurs des monoamines oxidases (MAO), les composés 4569 et 4570 CT ne previennent pas le ptosis ni la sédation reserpinique. Au contraire, il est apparu pour l'un d'entre eux, le 4570 CT, a la dose de I00 mg, un accroissement de l'action sedative chez une souris sur trois. Ceci résulte d'un effet depresseur propre, car a la dose de 200 mg/kg T.P., le 4570 CT a

provoqué, chez 5 animaux sur 5, de la bradypnee, du déséquilibre, la chute sur le côté avec hypertonie transitoire, puis un état (pseudo) narcotique durant 4 heures. Aucune mort n'est survenue. A la dose inférieure de 100 mg, la narcose survenait chez 1 animal sur 5. A la dose supérieure (400 mg), la mort est survenue en 30 minutes, chez tous les animaux, après bradypnée, chute sur le côté, asphyxie.

- Pour le 4569 CT : les troubles ont été semblables, mais moins nets. A 800 mg/kg, il y a simple dépression mais non pas narcose. A 400 mg/kg, la narcose survient chez tous les animaux, mais la mort le fait aussi, entre 8 et 24 heures.

b - Composés nipécotiniques : en général, les amides tertiaires sont plus toxiques que les amides primaires et les diéthylés plus que les diméthylés. Une exception très curieuse est représentée par le 4592 CT nettement plus toxique que tous les autres dérivés.
La symptomatologie de l'intoxication est fruste. (Elle l'est également avec le LSD).
Des stimulations légères ont été observées avec les amides primaires, suivies dans le cas du 4582, d'une inertie motrice. Le 4587 CT est plus nettement dépresseur, mais l'action reste modérée.

III - DETERMINATION DE L'ACTIVITE HYPERTHERMISANTE CHEZ LE LAPIN (11,12).-

a - Composés nicotiniques : les 4550, 4552, 4554, 4555, 4556, 4559, 4562, 4563, 4564, 4565, 4566, 4567 et 4568 CT sont inactifs à la dose de 30 mg/kg I.V. et les 4580, 4590 et 4624 CT à la dose de 10 mg/kg.
Les 4557 et 4558 CT sont toxiques a 10 mg/kg et inactifs à 3 mg.
La Coramine elle-même est inactive à 100 mg/kg.
Les 4564 et 4565 CT ont provoqué d'importantes thromboses après injection intra-veineuse. Le 4568 CT a provoqué de la douleur lors de l'injection, sans doute en relation avec l'acidité de la solution (pH = 3).
On n'a pas essayé les 4551, 4553, 4560 et 4561 CT parce qu'ils sont insolubles dans les solvants utilisés pour cette recherche.
Le 4570 CT a provoqué des hyperthermies significatives chez la moitié des animaux environ, à la dose de 10 mg/kg I.V. L'effet maximal était observé apres 2 ou 3 heures et la durée totale dépassait celle de l'expérience.
Le 4569 CT a provoqué le même effet, moins net cependant. L'horaire tardif de l'hyperthermie, son irrégularité, l'apparentent à celle provoquée par l'α-éthyltryptamine.
Au cours de ces essais sur les 4570 et 4569 CT, il n'a pas été observé d'effet narcotique, contrairement a ce qui était observé chez la souris. Ces deux derniers composés sont des produits curieux provoquant un symptôme qui pourrait être lié a une inhibition de MAO chez le lapin et au contraire une depression chez la souris.

N° CT	Hyperthermie max. après 3 mg/kg I.V.	10 mg/kg I.V.
4570	- 0°2 ; 0°4	- 0°3 ;(0°2 + 0°1) 2°2 ; 1°5
4569	(0°2 + 0°1) (-0°3 + 0°1)	1°1 ; 0°6 ; 0°6; (-0°1 + 0°2)

b - Composés nipécotiniques : parmi ces dérivés, trois ont provoqué, aux doses étudiées, des hyperthermies significatives chez le lapin : 4582, 4588 et 4593 CT. Leurs DA 50 approximatives sont :

- 4588 CT : 0,3 - 1 mg/kg
- 4582 CT : 1- 3-
- 4593 CT : 3- 10-

L'évolution chronologique des effets, ressemble à celle du LSD et il n'a pas été observé d'effets secondaires nets ; il n'y a pas,en particulier, de mydriase durable.
Le 4588 CT est toxique à la dose de 10 mg/kg. Son coefficient pharmacologique est donc plus étroit que celui du LSD et du même ordre de grandeur que celui des methoxy-5 tryptamines (12) étudiés. En outre, la mort n'est pas survenue à la suite d'une hyperthermie très intense comme c'est généralement le cas pour les substances hyperthermisantes étudiees dans la série indolique. Il est curieux que l'amide primaire soit actif et surtout qu'il le soit plus que l'amide diméthyl. L'effet défavorable de la methylation en position 1 est aussi curieux car le LSD est méthylé sur l'azote du noyau pipéridinique.

IV - ACTION CHEZ LE CHIEN (8, 13).-

a - Composés nicotiniques : l'activité Sérotonine est pratiquement nulle à l'exception du 4559 où elle est modérée. Les autres activités chez le chien sont médiocres. Les hypotensions sont d'allure banale et la dépression respiratoire (non mortelle à 8 mg) d'interêt seulement toxique (4572, 4571, 4590, 4624 CT).

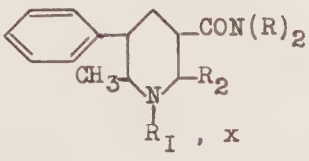
Deux diéthylnicotinamides ont été étudiées à des doses supérieures à 4 mg : 4556 et 4566 CT. La stimulation respiratoire s'accroit de même que l'action hypertensive et une action antiacétylcholinique apparait - de même que, à très fortes doses (32 mg) une action adrénolytique.

La Coramine est également peu active dans ces tests et nos composés le seraient plutôt davantage.

b - Composés nipécotiniques : les actions chez le chien ont été étudiées systématiquement pour 1 mg/kg I.V. dans certains cas, pour des doses supérieures et inférieures. Dans ces conditions, le produit le plus actif est le 4588 CT ou phényl-5 méthyl-6 diethylnipecotinamide qui a été étudié chez 5 animaux.

TABLEAU I

ACTIVITES HYPERTHERMISANTES CHEZ LE LAPIN.



N°CT	x	R_I	R_2	R	Variation maximale de la température rectale pour : I	3	IO mg/kg
4582	base	H	H	H	(0°4-0°I)	0°8S ; 0°5S	I°I ; I
4593	base	H	H	CH_3	(+0°3-0°I)	0°5 ; 0°2	0°6S;0°5S
4588	base	H	H	C_2H_5	0°9;I°6	0°9 ; 0°9	+
4584	base	CH_3	H	H			(-0°2+0°I)
4589	base	CH_3	H	C_2H_5	-0°2;0°2	0°6 ; 0°4	(-0°I+0°5)
4583	ClH	H	CH_3	H			(-0°I+0°2)
459I	fum.	H	CH_3	CH_3			0°2
4586	fum.	H	CH_3	C_2H_5	0°I;-0°I	0°2;(-0°2+0°I)	(-0°I+0°4)
4585	base	CH_3	CH_3	H			(-0°I+0°2)
4592	base	CH_3	CH_3	CH_3			0°8S (-0°4+0°I)

S : hyperthermie précoce, significative

+ : dose léthale.

-Effets respiratoires :modérés et variables, le plus souvent une stimulation en relation avec la chute tensionnelle.

- Effets tensionnels : très nets dans la plupart des cas (4/5). Pour I mg, une hypotension importante se développe progressivement, atteint son maximum en 10 à 30 minutes, se maintient plus d'une heure et met plus de 2 à 4 heures pour rétrocéder entièrement. Le phénomène est aussi très important et durable après 0,5 mg/kg (2 chiens sur 2) mais après l'administration de cette dose : 0,I, 0,2 et a nouveau 0,5 mg/kg sont inefficaces. Il est donc sujet à tachyphylaxie. Un de ces animaux est mort 3 h 30 après l'injection de 0,5 mg/kg.

- Effets cardiaques : tachycardie sinusale modérée, en relation sans doute avec l'hypotension.

- Stimulation du nerf vague : sans effets non modifiés.

- Hypertension adrénalinique : non modifiée chez trois chiens, potentialisée (+ 50%) chez un quatrième, d'abord légèrement potentialisée (+ 25%), puis déprimée (60% après 2 heures) chez un cinquième.

- Hypertension par la 5HT : en général, déprimée de façon progressive, le maximum d'inhibition étant atteint en 15 à 30 minutes, parfois davantage. Ce maximum était de 70 % après 0,5 mg. Il a varié entre 40 % et I00 % pour I mg (3 chiens). La dépression rétrocède ensuite très lentement, elle existe encore, importante (50%) I heure à 4 heures après l'injection.

Comme l'hypotension, le phénomène a été sujet à tachyphylaxie chez l'animal où on a recherché cette dernière. Chez trois animaux, on a pu étudier les effets sur les deux phases de l'hypertension :
- chez l'un d'entre eux, il n'y a pas eu de différence entre les inhibitions de l'une et l'autre,
- chez les deux autres, la première phase était la plus sensible, tout au moins rapidement après l'injection.

En plus de l'inhibition de l'hypertension, il y a eu accroissement de l'hypotension tardive par le 5 HT. Cependant ce dernier effet pourrait résulter de susceptibilités particulières des animaux.

Deux autres produits ont eu des effets similaires, mais plus partiels ou moins importants, ce sont :
- le 4582 CT amide primaire correspondant au 4588 CT et,
- le 4589 CT, diéthylamide méthyle en I et 6.

L'amide primaire a aussi été hypotensive pour 0,5 et I mg ; 4 et 8 mg ont été tolérés mais on a pas observé d'antagonisme net vis-àvis de l'hypertension par la 5 HT.

Le diéthylamide-I,6 diméthylé (4589 CT) a été très faiblement hypotenseur, mais il a antagonisé l'hypertension par la 5 HT (30 % à I mg/kg).

Les effets hypotenseurs existent mais sont atténués

pour les diméthylnipécotinamides méthylé en 6 (4593 CT) et méthylé en I et 6 (4594 CT) qui semblent aussi accentuer l'hypotension tardive par le 5 HT.

Les autres composés sont peu actifs : des effets respiratoires modérés et variables ont été observés.

En somme, le produit le plus remarquable est le 4588CT dont les activités hypotensives et antisérotonine (chez le chien, mais non pas sur l'uterus isolé de rate) sont très nettes. Il est aussi, chez le lapin, le plus hyperthermisant des produits de cette série (DA 50 : 0,3 à I mg/kg).

Cette dernière propriété, de même que son pouvoir antisérotonine chez le chien (et les modalités de celui-ci sur les deux phases de l'hypotension) l'apparentent très nettement au lysergamide. En outre, comme ce dernier, il modifie peu le comportement de la souris normale. L'ensemble de ses propriétés le distingue par contre très nettement des 5 méthoxy tryptamines, très stimulantes chez la souris et peu antagonistes de la 5 HT chez le chien.

Parmi les autres composés, c'est l'amide primaire correspondant qui en est le plus proche, par son pouvoir hyperthermisant et par son action hypotensive chez le chien. Cette dernière eut été éventuellement intéressante si elle ne s'était pas compliquée de tachyphylaxie - qui en rend l'étude difficile - et de l'action hyperthermisante (allucinogène potentiel). Le diméthylamide correspondant est actif, mais inférieur sous les deux aspects.

La méthylation en I diminue nettement les effets hypotenseurs et hypothermisants, mais peut-être moins l'activité antisérotonine chez le chien dans le cas du diéthylnipécotinamide.

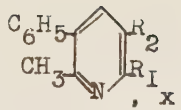
Les méthylations en 2 ou en I-2 donnent des produits inactifs aux doses étudiées.

V - TITRAGE DE L'ACTIVITE ANTITUBERCULEUSE IN VITRO (I4).

En milieu de Youmans au sérum, vis-à-vis de la souche humaine de Mycob, Tub "H 37 Rv 0,0I mg : les 4569, 4570, 457I, 4572 CT sont inactifs.

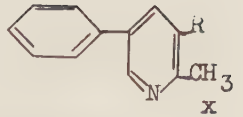
Ce titrage a été effectué par Madame GRUMBACH et ses collaborateurs que nous remercions vivement.

Tous les résultats pharmacologiques nous ont été communiqués par le Docteur J. JACOB et ses Collaborateurs que nous remercions ici encore.

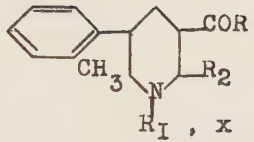


N°CT	R_I	R_2	x	Anti 5HT	CHIEN* Resp	P.A.	coeur	A.D	5 HT	Toxicités souris DL 50	durée	Symptômes
4550	CH_3	$COOC_2H_5$	HCl		0	hypo±	0	0	0	800	-	rien de net
4551	CH_3	$COOC_2H_5$	CH_3I		st±	mixte	brad.	0	+40	800	4 h	myd.-mort
4552	CH_3	COOH	HCl		0	0	0	-50	0	800	4 h	séd.(peu)
4553	CH_3	CN	HCl		0	hyper±	0	0	0	400	-	id.
4554	CH_3	$CONH_2$	HCl	I-2	st±	hyper±	0	0	+100	800	4 h	sédation
4555	CH_3	$CONMe_2$	HCl	2-4	st±	mixte	0	0	0	600	8 h	id.+stimul.
4556	CH_3	$CONEt_2$	HCl	I	st±	hyper	0	0	0	800	24-36h	stimul+séd.
4559	H	$COOC_2H_5$	HCl		0	0	tach.	0	-75	800	-	rien de net
4560	H	$COOC_2H_5$	CH_3I							800	2 h	" " "
4561	H	$COOCH_3$	CH_3I							800	2 h	" " "
4562	H	COOH	HCl							300	24 h	séd.(peu)
4563	H	CH_2OH	HCl							300	8 h	sédation
4564	H	CN	HCl							800	4-8 h	rien de net
4565	H	$CONH_2$	HCl	2,5						600	8 h	narcose
4566	H	$CONEt_2$	HCl	5(10)	st±	mixte	0	0	0	800	8 h	stimulation
4590	H	$CONMe_2$	HCl	I(2)	st±	hyper±	0	0	0	600	24 h	narcose(peu)
4624	Cl	$COOCH_3$	HCl	2(4)	0	hypo banale	0	0	0	800	?	
4572	H	$CSNH_2$	-	I-2	0	hypo	0	0	-25	I,6g	-	sédation
4571	CH_3	$CSNH_2$	-	I-2	d	hypo	0	0	pot.	I,6g	-	id.
Coramine					st±	0	0	0	0	300	I h	agitation cris
4569	CH_3	$CONH-NH_2$	base							300	-	narcose
4570	H	$CONH-NH_2$	base							300	-	narcose

*Chiens, activités à 4 mg/kg sauf pour 4590 et 4624 à Img et pour 4572 et 4571 CT à 8 mg/kg.



N°CT	x	R	utérus anti	CHIEN (I mg) Resp	P.A.	Coeur	A.D.	5 HT	Toxicités souris 50 ap	durée	Symptômes
4580	HCl	$CONH_2$	2 (5)	0	0	0	0	0	400	24 h	narcose
4581	S.A.HCl	$CONEt_2$	I (2)	0	0	0	0	0	600	24 h	narcose
4567	HCl	$COOC_2H_5$							800	-	irritation rien de net
4568	HCl	COOH							600	4 h	id. + sédation modérée.



N°CT	R	R_I	R_2	x	utérus anti	CHIEN (I mg/kg) P.A.	Coeur	A.D.	5 HT	Toxicités souris DL 50	durée	Symptômes
4582	NH_2	H	H	HCl	I-2	hypo	tach.	0	0	400	I-4h	stimulation
4593	$N(CH_3)_2$	H	H	S	I-2	hypo±	tach.	0	0	200	I h	id.atténué
4588	$N(C_2H_5)_2$	H	H	S	2(5)	hypo++	tach.	V.texte	40 à I00	I50	I h	rien de net
4584	NH_2	CH_3	H	base	5(5)	0	0	pot.	0	600	2h.Ij.	agressivité
4594	$N(CH_3)_2$	CH_3	H	S	2(5)	hypo±	tach.	0	0	200	I h	asphyxie
4589	$N(C_2H_5)_2$	CH_3	H	S	2(5)*	hypo±	tach.	0	-30	I50	I h	id.
4583	NH_2	H	CH_3	HCl	I-2	0	0	0	0	300	I-4h	excitabilité
4591	$N(CH_3)_2$	H	CH_3	fum.	2	hyper±	0	-25	-I5	I50	I h	asphyxie
4586	$N(C_2H_5)_2$	H	CH_3	fum.	I-2	hyper±	0	0	0	I00	I h	id.
4585	NH_2	CH_3	CH_3	base	2(2)	hyper±	0	0	0	200	I-4h	rien de net
4592	$N(CH_3)_2$	CH_3	CH_3	base	I(2)	0	0	0	0	37,5	I h	asphyxie
4587	$N(C_2H_5)_2$	CH_3	CH_3	S	2(2,5)**	0	0	0	0	300	I h	pseudo narcose
4557	OC_2H_5	H	CH_3	HCl	I	mixte	tach±	0	0	300	2-4h	stimulation
4558	OC_2H_5	CH_3	CH_3	HCl	2,5	hyper±	"	0	0	I00	I-2h	id.

utérus : rapports de doses ; entre parenthèses, une heure de contact.
* : dans un essai sur trois : l'activité a été supérieure 5 (30)
** : dans un essai sur trois : l'activité a été supérieure (20) après une heure de contact.
S : solution aqueuse chlorhydrique.
chien : activités à 4 mg pour le 4557 et 4558 CT.

B I B L I O G R A P H I E

I - D.W. WOLLEY et E.N. SHAW, J. Pharmacol. I954, III, 43.
2 - " " " " " " I956, II6, I64.
3 - " " " " Proc. Soc. Exp. Biol., I957, 96, 439.
4 - D.W. WOLLEY et E.N. SHAW, " " " " , I956, 93, 217.
5 - D.W. WOLLEY et E.N. SHAW, Science, I956, I24, 34.
6 - J.H. GADDUM et Cool. Quat. J. exp. Physiol., I955, 40, 49.
7 - R.B. BARLOW et I. KAHN, Brit. J. Pharmacol., I958, I4, 99.
8 - J. JACOB et F. CUGURRA, Arch. Int. Pharmacodyn., I960, I23, 362.
9 - LASZLO GYERMEK, Pharmacol. Rev. I96I, I3, 399.
I0 - M. JULIA, J. IGOLEN, M. FELIX et J. JACOB, C.R. Acad. Sci. I960, 250, I74I.
II - J. JACOB, C. LAFILLE, G. LOISEAU, P. ECHINARD-GARIN et G. BARTHELEMY, Med. exp., I962, 7, 296.
I2 - J. JACOB, P. ECHINARD-GARIN, M. FELIX, M. POITE-BEVIERRE G. MICHAUD, Therapie I963 (sous presse).
I3 - J. JACOB et G. MICHAUD, Arch. Inter. Pharmacodyn., I962 I40, 92.
I4 - F. GRUMBACH, N. RIST, D. LIBERMAN, M. MOYEUX, S. CALS et S. CLAVEL, C.R. Acad. Sci., I956, 242, 2I87.

C O N C L U S I O N

L'étonnante activité du L.S.D. 25 nous a incité à préparer au cours de ce travail, des composés se rapprochant de cet alcaloïde en prenant comme base de départ la structure pyridinique qui en constitue une partie.

Nous avons fait varier la constitution chimique de la molécule dans plusieurs directions et étudié l'effet de ces diverses modifications sur les propriétés pharmacologiques. En particulier, nous avons préparé des dérivés de l'acide phényl-5 nicotinique. La structure de tous ces composés a été vérifiée par des méthodes classiques de synthèse. Les modifications importantes ont porté sur l'hydrogènation du noyau pyridinique, sur les substitutions en I, 2, et 6 du cycle et sur les dérivés de la fonction acide en position 3. Nous avons préparé des amides, hydrazides, nitriles, thioamides....

Nous avons aussi essayé d'obtenir, mais sans succès, des dérivés phényl-5 tétrahydronicotiniques.

D'autre part, nous avons trouvé une nouvelle méthode de synthèse du cycle nipécotinonitrile.

Au point de vue pharmacologique, le produit le plus remarquable est le méthyl-6 phényl-5 diéthyl nipécotinamide dont les activités hypotensives et anti sérotonine chez le chien sont nettes. Il provoque aussi une hyperthermie accentuée chez le lapin.

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

"SYNTHESES DE L'ACIDE LYSERGIQUE ET DES ANALOGUES"

Vu et approuvé :

Paris, le 5 avril 1965

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

Marc ZAMANSKY

Vu

et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie
de Paris,

Jean ROCHE

AGEMP